

博士論文

集中治療領域の臨床疫学研究における

DPC データベースの有用性

笹渕 裕介

I. 要旨	4
II. 序文	5
III. 背景・目的	
【研究①：重症敗血症患者に対するストレス潰瘍予防の効果】	
【研究②：小児人工呼吸患者に対するプロポフオール長期投与の影響】	
【研究③：心血管手術におけるカルペリチド投与と術後急性腎傷害との関連】	
【研究④：集中治療室入室患者の Body Mass Index (BMI) と死亡率の関係】	
• 研究① – 背景・目的	9
• 研究② – 背景・目的	10
• 研究③ – 背景・目的	12
• 研究④ – 背景・目的	13
IV. 方法	15
• DPC データベースの概要	16
• プロペンシティ・スコア・マッチング	17
• 研究① – 方法	20
• 研究② – 方法	23
• 研究③ – 方法	26
• 研究④ – 方法	29
V. 結果	
• 研究① – 結果	31
• 研究② – 結果	55
• 研究③ – 結果	61

• 研究④ – 結果	72
VI. 考察	
• 研究① – 考察	83
• 研究② – 考察	87
• 研究③ – 考察	90
• 研究④ – 考察	94
• DPC データを集中治療領域での臨床疫学研究に利用する利点・欠点	
	98
VII. 結語	
• 研究① – 結語	104
• 研究② – 結語	104
• 研究③ – 結語	105
• 研究④ – 結語	105
VIII. 謝辞	106
IX. 参考文献	107

I. 要旨

適切にデザインされた無作為化比較試験はバイアスを減らす強力な方法である。しかしながら、無作為化できないような臨床上の疑問や、十分な参加者数を集めることができないといった研究テーマでは観察研究は価値のある結果を導き出すことが可能な場合がある。このような背景から既存のデータを二次利用した後ろ向きの観察研究が増えている。今回我々は集中治療領域の複数の臨床上の疑問に答えるために、大規模データベースを用いた臨床疫学研究を行った。各研究(重症敗血症患者に対するストレス潰瘍予防の効果、小児人工呼吸患者に対するプロポフオール長期投与の影響、心血管手術におけるカルペリチド投与と術後急性腎傷害との関連、集中治療室入室患者の Body Mass Index (BMI) と死亡率の関係) を詳述し、大規模データベースを用いた集中治療領域の研究を行う利点及び欠点について考察する。

II. 序文

適切にデザインされた無作為化比較試験はバイアスを減らす強力な方法である¹。しかしながら、無作為化できないような臨床上の疑問や、十分な参加者数を集めることができないといった研究テーマでは観察研究は価値のある結果を導き出すことが可能な場合がある^{2,3}。こうした背景から、比較的安価で、実臨床を反映した既存のデータを二次利用した後ろ向き観察研究が、近年急激に増加している。特に診療報酬請求データベースは規模が大きく、無作為化比較試験のような厳しい組入れ基準による規模の小さな研究と比較して大きな利点と言える⁴。一方、診療報酬請求データは研究目的に収集されておらず、一般的に臨床情報は少なく、記録されている情報によっては精度の低いものがある等の問題点も指摘されている⁴。

厚生労働科学研究 DPC データ調査研究班データベース(以下、DPC データベース)は我が国の代表的な診療報酬請求データベースであり、これまで様々な臨床疫学研究に利用され、その有用性と課題が明らかとなってきた⁵。

診療報酬請求データベースを利用する利点として (1) 無作為化比較試験では到底集められないような圧倒的な患者数を解析できること (稀な疾患や、稀なア

ウトカムに関しても解析に耐えうる数の患者を集めることができる)、(2) 無作為化が難しいような臨床上の疑問 (例えば、病院毎の手術件数とアウトカムの関係など) にも答えられること、(3) 母集団代表性の高いデータといえる(臨床試験ではしばしば除外されてしまうような患者の情報も含まれている)ことなどが挙げられる。また、それ以外に (4) 臨床試験で収集するのにかかる時間と比較して既に存在するデータを利用する事から、ごく短時間でデータを収集できること、(5) データ収集にかかるコストが低いことなども診療報酬データベースを利用する利点としてしばしば挙げられる。また、DPC データベースに特徴的な利点として他の診療情報請求データベースと異なり (6) 入院時併存傷病名と入院後発症疾患名が区別されて記載されていること、および (7) 身長・体重、入退院時の意識状態、癌の Stage 分類、入退院時の ADL、呼吸不全の Hugh-Jones 分類、心不全の NYHA 分類、急性心筋梗塞の Killip 分類、肺炎の重症度分類、肝硬変の Child-pugh 分類、急性胰炎の重症度分類といった詳細な臨床情報が含まれることが挙げられる。

一方、診療報酬請求データは研究目的に収集されておらず、一般的に臨床情報は含まれていない。また、記録されている情報によっては精度の低い

ものがある等の問題点も指摘されている⁴。当然ながら、大規模データを用いた研究は後ろ向き観察研究であるので、バイアスや交絡の影響を受けやすい。

また、DPC データベース特有の欠点として、同一病院の外来受診・入院は紐付けられるものの、他院やクリニックの外来受診・入院は追跡できないため、必ず同一病院の外来を受診し、入院が必要な場合も必ず同一病院に入院するという強い仮定が置けるような疾患以外に長期にわたる観察が必要な研究は難しいという点が挙げられる。また、DPC データベースには一部の臨床情報が含まれているものの、検査結果や画像などの情報は含まれておらず、このような情報が重要なアウトカムや要因となる研究実施は難しい。

DPC データベースの利点や欠点が集中治療領域における臨床疫学研究においても同様なのかについてはこれまで検討されていない。本研究の目的は集中治療領域において DPC データベースを用いた臨床疫学研究を行い、DPC データベースの利点と欠点について検討することである。以下に各研究テーマを選択した理由を述べる。

【研究①：重症敗血症患者に対するストレス潰瘍予防の効果】⁶

先行研究であるメタ解析においてサンプルサイズが不十分であったことから大

規模データベースの利点を十分に活かすことができる。また、入院時併存傷病名と入院後発症疾患名が区別されていることをアウトカムとして活用できると考えられる。

【研究②：小児人工呼吸患者に対するプロポフォール長期投与の影響】⁷

日本においては小児に置けるプロポフォール投与による死亡が社会問題となっており、無作為化比較試験を行うことが難しい領域である。

【研究③：心血管手術におけるカルペリチド投与と術後急性腎傷害との関連】

8

大規模データベースの利点を十分に活かすことができる。また、無作為化比較試験と比べて時間的コストがかからない。

【研究④：集中治療室入室患者の Body Mass Index (BMI)と死亡率の関係】⁹

身長・体重といった臨床情報が利用可能である。

III. 背景・目的

研究①：重症敗血症患者に対するストレス潰瘍予防の効果

重症敗血症は増加しており¹⁰⁻¹³、保健衛生上の大変な問題となっている。重症敗血症の死亡率は30%にも達すると報告されている¹⁴⁻¹⁶。重症敗血症患者において上部消化管出血は重篤な合併症の一つである。研究間で定義が異なるため頻度はばらつきがあるが、過去の研究によれば1.1% - 9.2%^{17,18}の重症敗血症患者において上部消化管出血を合併するとされている。さらに、臨床的に重大な出血は重症患者における死亡のリスクを4倍高めることが報告されている¹⁹。

The Surviving Sepsis Campaign Guidelines²⁰は2004年に出版され、その後定期的に改定してきた。最新の版において²¹、出血リスクを伴う患者に対してストレス潰瘍予防が推奨されている。敗血症自体が上部消化管出血のリスクと考えられているにも関わらず^{22,23}、重症敗血症患者を対象としてストレス潰瘍予防の効果を検討した研究はほとんどない。ガイドラインにおける推奨の根拠は集中治療室へ入室した全患者を対象とした研究による^{24,25}。さらに、ストレス潰瘍予防は人工呼吸関連肺炎²⁶や*Clostridium difficile*感染²⁷と関連する

という報告もある。重症敗血症を対象としたストレス潰瘍予防の安全性、有効性に関して今まで強固なエビデンスが存在しない。

本研究の目的は重症敗血症患者に対するストレス潰瘍予防のリスクと利点を検討することである。

研究②：小児人工呼吸患者に対するプロポフォール長期投与の影響

鎮静管理は人工呼吸管理を受ける患者にとって、安全管理および不快の除去という観点から必要不可欠な医療行為である。特に小児においては医療者との意思の疎通を図ることや集中治療が必要であることの理解を得ることが困難である場合も多く²⁸、鎮静管理の重要性は成人以上に大きいと考えられる。

医療従事者にとって鎮静薬の選択は非常に悩ましい問題である。なぜなら鎮静が浅いと気管内チューブ、動脈や中心静脈に留置されたカテーテル等の事故的抜去に繋がる可能性がある一方、鎮静が深いと人工呼吸管理が長引いたり抜管の失敗に繋がったりする可能性があるためである²⁹。

プロポフォールは成人人工呼吸患者に安全に使用されてきた。プロポフォールは効果発現が速く、半減期の短い³⁰という特徴から、人工呼吸からの

離脱を促進するかもしれない³¹、ミダゾラムやロラゼパムといった鎮静薬と比較して死亡率を下げるという報告もある³²。成人患者と異なり、小児患者においてはプロポフォール注入症候群(Propofol Infusion Syndrome: PRIS)と言われる非常に重篤な合併症³³⁻³⁸の懸念から、長期間のプロポフォール投与はあまり一般的ではない^{39,40}。これまで、プロポフォールの長期投与はPRISのリスク要因であるとの報告^{33,41}がある一方、小児に対する低用量の投与は安全である⁴²⁻⁴⁴と報告されている。プロポフォールの製造会社の行った無作為化比較試験の結果は米国食品医薬品局(FDA)に報告されており、小児人工呼吸患者においてプロポフォール投与を受けた患者は標準的な鎮静薬の投与を受けた患者と比較して統計学的な有意差はないものの死亡割合が高いという結果であった^{45,46}。一方、後ろ向き観察研究においてはプロポフォールとその他の鎮静薬の投与を受けた患者の死亡率は同程度であった⁴⁴。これらの先行研究からプロポフォールの投与の是非についての結論を出すことは難しい^{47,48}。

本研究の目的は小児人工呼吸患者に対するプロポフォール長期投与を受けた患者がミダゾラムの投与を受けた患者と比較して死亡率が増加するかについて検討することである。

研究③：心血管手術におけるカルペリチド投与と術後急性腎傷害との関連

急性腎傷害(Acute kidney injury: AKI)は心血管手術後にしばしば見られる合併症であり、9-39 %の患者が AKI を発症すると報告されている⁴⁹⁻⁵¹。心血管手術後の AKI は入院期間の延長⁵²、死亡率の増加^{53,54}と関連しており、心血管手術後に腎代替療法が必要となった患者の死亡率は 54%との報告もある⁵⁵。しかしながら、術後の AKI を予防する効果的な介入は今のところ確立したものはない⁵⁶。

人心房性ナトリウム利尿ペプチド(human atrial natriuretic peptide: h-ANP)であるカルペリチドは日本において 1995 年に急性非代償性心不全に対して保険適応となった。その後 2000 年に行われた最初の無作為化比較試験⁵⁷においてカルペリチドは術後の糸球体濾過量を維持する効果をもつことが示され、その後の無作為化比較試験でも⁵⁸⁻⁶⁰カルペリチドが AKI を予防することが示された。さらに、メタ解析によってカルペリチドは心血管術後の AKI 及び腎代替療法の必要性を低下させることが示された^{61,62}。その結果、日本においてはカルペリチドは保険適応外使用である AKI 予防を目的として広く使用されている。しかしながら、大部分の無作為化比較試験は単一施設であり、メタ解析の

結果は出版バイアスが排除されていないという問題点が指摘されている⁶²。また、無作為化比較試験の厳格組入れ基準によって、非常に限定された患者のみが研究に参加しており、一般化可能性が低い可能性があるにもかかわらず、これまで大規模な研究は行われていない。

本研究の目的は心血管手術を行った患者においてカルペリチドが術後AKIに与える影響を検討することである。

研究④：集中治療室入室患者の Body Mass Index (BMI)と死亡率の関係

肥満は一般社会において重大な健康リスクであり⁶³、高血圧、糖尿病、心疾患、脳卒中、一部の悪性腫瘍の増加と関連が報告されている⁶⁴⁻⁶⁷。一般人口における肥満の割合が増加するに従って重症患者を含む入院患者における肥満患者の割合も増加することが見込まれる。

一般集団において肥満は死亡率の増加と関連が報告されている⁶⁸⁻⁷⁰一方、一部の入院患者集団においては肥満と死亡率の逆相関が報告されている⁷¹⁻⁷³。研究者によっては Body Mass Index(BMI)と死亡の逆相関を“obesity paradox”と呼ぶが、集中治療室(ICU)へ入室した患者における肥満のアウトカムへの影響

はこれまで結論が出ていない。重症患者における肥満とアウトカムの関連についてこれまで3つのメタ解析⁷⁴⁻⁷⁶が出版されており、肥満は死亡に関して好ましい影響があるかもしれないという結果であるが、統計学的な異質性から決定的な結論は導き出せない。

オランダからの15万人を対象とした報告⁷⁷によれば重症患者においてBMIが高いほど死亡率が低下するという“paradox”が認められたものの、どのような患者群にこのような関係が認められたのかという詳細な分析は行われていない。一部の研究によれば、人工呼吸患者において、高いBMIと低い死亡率が報告されている^{78,79}一方、BMIと死亡の間に相関はない⁸⁰⁻⁸²と報告したものもある。これらの結果の相違は研究対象となった集団や肥満の定義の違いによるものかもしれない。人工呼吸患者におけるBMIと死亡の関係を明らかにするためにはICU入室した患者を包括的に解析する必要がある。

本研究の目的はICU患者において肥満が死亡率の低下と関連するという仮説を人工呼吸の有無によって層別化し、検証することである。

IV. 方法

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

DPC データベースの概要

DPC は日本で開発された診断群分類システムであり、急性期病院における入院患者の 1 日あたり包括支払制度に利用されている。DPC データ調査研究班では全国の DPC 参加病院から個別に同意を取得した上で、守秘義務契約を結び、研究目的にデータ収集・分析を行っている。DPC データ調査研究班の収集する DPC データの参加施設数は、2010 年以降 1000 を超え、日本の急性期入院患者数のおよそ 50% である年間 700 万件である。DPC データには匿名化された患者プロフィールデータ(様式 1)と詳細な診療プロセスデータ(EF ファイル)が含まれる。様式 1 は原則として主治医が入力する。主傷病名・入院の契機となった傷病名・医療資源を最も投入した傷病名・医療資源を 2 番目に投入した傷病名・入院時併存傷病名(最大 4 個)・入院後発症疾患名(最大 4 個)といった傷病名に加えて、年齢、性別、在院日数、身長・体重、喫煙指数、入院時の意識状態などが含まれる。EF ファイルには加算された特定入院料、入院中に施行された手術・処置などの医療行為、薬剤の処方について薬品名、処方日、投与量を含め詳細な診療情報が含まれる。

プロペンシティ・スコア・マッチング

本研究では研究①-③においてプロペンシティ・スコア・マッチングを行つた。以下、本研究で用いたプロペンシティ・スコア・マッチングの手法について、解説する。

プロペンシティ・スコアは Rosenbaum と Rubin⁸³ “測定されたベースラインの共変量のもと、治療群に割り付けられる確率”と定義され、各患者の治療群に割り付けられる確率 e_i は治療の割り付け Z_i とベースラインの共変量 X_i から

$$e_i = \Pr(Z_i = 1 | X_i)$$

と表される。プロペンシティ・スコアが等しいという条件のもとでは、治療を受けた群と治療を受けていない群において、測定されたベースラインの共変量の分布が類似する。プロペンシティ・スコアの利用法にはいくつか提唱されているが、一般にマッチングによって得られた結果が最もバイアスの可能性が低いとされている⁸⁴。治療を受けた患者とプロペンシティ・スコアが同じで治療を受けていない患者をマッチングすることでベースラインの共変量のバランスが取れた2群ができる。この2群のアウトカムを比較することで治療の効果を

推定する。

マッチングのアルゴリズムには最近傍法および最適マッチングがある。最近傍法ではまず治療を受けた患者がランダムに選択し、その患者とプロペンシティ・スコアの最も近い非治療群の患者をマッチングする。その際プロペンシティ・スコアの差に閾値を設ける方法と設けない方法がある。最適マッチングではペアのプロペンシティ・スコアの差が全体で最小となるようなマッチング方法である⁸⁵。閾値を設けた最近傍法では閾値を設けない最近傍法によるマッチング及び最適マッチングと比べてサンプル数が小さくなる一方、ペア内のプロペンシティ・スコアの差が制限されるため結果のバイアスが小さくなる⁸⁶。プロペンシティ・スコアの標準偏差の20%⁸⁷、あるいはプロペンシティ・スコアのロジットの標準偏差の20%⁸⁸を閾値として98%バイアスが除去される。本研究ではバイアスが小さくなるよう最近傍法を選択し、閾値はプロペンシティ・スコアあるいはプロペンシティ・スコアのロジットの標準偏差の20%とした。

対照群の抽出には復元抽出及び非復元抽出がある。一般的に復元抽出では非復元抽出と比較して治療効果の推定の際にバイアスが小さく、特に治療

を受けた患者に対して対照群の数が少ない場合に有用である。また、マッチングで作成される 2 群は治療を受けた患者の選択の順序によらない。一方、対照群は複数回選択される個人が存在しうるため、治療効果の推定に際して選択された頻度によって重み付けをするなどの考慮する必要があること、治療効果の推定は少ない対照群をもとに行っていること等の注意が必要である⁸⁹。本研究では復元抽出は非復元抽出と比較して必ずしも背景要因のバランスがとれるわけではないこと⁸⁶、簡便であること、一般的に広く用いられていること、から非復元抽出を行った。

治療を行った患者に対してマッチングする対照群を複数名選択する方法がある⁹⁰。複数の対照群を選択する場合、2 人目、3 人目となるにつれ治療を受けた患者とのプロペンシティ・スコアの差が大きくなっていく。従って、選択する対照群の数を増やすことで治療効果の推定に際してバイアスが大きくなる。本研究ではバイアスが小さくなるよう、1 : 1 マッチングを行った。

プロペンシティ・スコア・マッチングの主な限界点として、プロペンシティ・スコアの推定に用いた共変量についてはバランスが取れるが、未測定の交絡に関しては無力である、治療を受けた群と対照群でプロペンシティ・ス

コアのオーバーラップ（コモンサポート）がない層の患者は除外される為、母集団全体に対する一般化可能性は下がるなどが挙げられる。

研究①：重症敗血症患者に対するストレス潰瘍予防の効果

本研究の組入れ基準は 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの期間、入院時の診断が重症敗血症であった患者とした。重症敗血症は敗血症かつ一つ以上の臓器不全と定義した。重症敗血症の疫学を、診療報酬請求データを用いて International Classification of Diseases (ICD), Ninth Revision Clinical Modification、及び Tenth Revision Australian Modification を利用して推定した先行研究^{16,91}に倣い、本研究では敗血症の有無を入院の契機となった傷病名の ICD-10 コードが細菌感染あるいは真菌感染とした^{16,91} (listed in Table 1-1)。臓器不全の診断は Table 1-2 に示した ICD-10 コード^{16,91} および日本の診療報酬点数コードを用いた。除外基準は(1) 20 歳以下、(2) 消化性潰瘍の既往、(3) 入院 2 日以内にスクラルファートを投与された患者(先行研究でスクラルファートはプラセボと比較してストレス潰瘍の発生を減少させた⁹²)、(4) 入院 2 日以内の死亡、(5) 入院 2 日以内に上部消化管出血を認めた患者(これらの患者ではプロトンポンプインヒビター(PPI)や H2 ブロッカーを予防というよりは治療のために投与しているであろう)、(6) 入院 2 日

以内に退院した患者、(7) 入院 2 日以内に抗凝固薬や抗血小板薬を投与された患者とした。

本研究における介入はストレス潰瘍予防である。入院 2 日以内に PPI または H2 ブロッカーの投与を受けた患者をストレス潰瘍予防群、いずれの薬剤も投与されなかった患者を対照群とした。他の変数として、年齢、性別、BMI、入院年度、救急車による搬送か否か、大学関連病院か否か、平均年間施設別重症敗血症症例数を抽出した。また、入院 2 日以内の治療介入として人工呼吸、腎代替療法、カテコールアミン投与、経管栄養を抽出した。入院 2 日以内に血液製剤の投与を受けたかどうか、集中治療室へ入室したかどうかも抽出した。Charlson comorbidity index (CCI) は Quan ら⁹³ によって開発されたアルゴリズムを用いて算出した。

評価したアウトカムは入院 30 日以内に内視鏡的止血を要する上部消化管出血、30 日以内の死亡、入院中に発症した肺炎及び *Clostridium difficile* 感染とした。入院中に発症した肺炎及び *Clostridium difficile* 感染は入院後発症疾患名に記載された ICD-10 コードを利用した。

以下に示すいくつかのサブグループ解析を行った。(1) 入院 2 日以内

の集中治療室への入室の有無、(2) 入院 2 日以内の人工呼吸の有無、(3) 入院 2 日以内の血管収縮薬または強心薬の投与の有無、(4) 入院 2 日以内の腎代替療法の有無、(5) 経管栄養の有無、(6) 2 つ以上の臓器不全の有無、(7) 3 つ以上の臓器不全の有無、(8) 糖尿病の有無。加えて、(9) 入院 2 日以内に PPI のみを投与された患者と H2 ブロッカーのみを投与された患者を比較した。

感度分析を 2 つ行った。第一に、主解析ではヘパリン投与を受けた患者は組入れて行ったが、DPC データベースではヘパリンの静脈投与と皮下注射の区別ができない。それ故、感度分析として 2 日以内にヘパリン投与を受けた患者を除外した。第二に、DPC データベースでは消化管出血に対する内視鏡的止血術は上部消化管か下部消化管かの区別ができない。そのため、感度分析として内視鏡的止血を行った患者のうち診断名に上部消化管出血が記載されている場合に上部消化管出血と定義して解析を行った。

Statistical analyses

連続変数は平均及び標準偏差または中央値及び四分位範囲を示した。カテゴリー変数は患者数及び割合を示した。ストレス潰瘍予防の投与を受けた患者と受けなかった患者の背景要因の違いを調整するためにプロペンシティ・

スコア・マッチングを行った。病院内のクラスターを考慮してロジスティック回帰モデルを一般化推定方程式にリンクした。モデルの当てはまりを評価するために c-統計量を算出した。マッチング前後のプロペンシティ・スコアの分布を Figure 1-2 および 1-3 に示した。プロペンシティ・スコア・マッチング前後の 2 群間のバランスの評価は standardized differences によって行い、10%以下をバランスがとれているとした⁹⁴。P < 0.05 を統計学的有意差ありとした。全ての解析は SPSS version 22 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, US)を用いて行った。

研究②：小児人工呼吸患者に対するプロポフォール長期投与の影響

本研究の対象患者として DPC データベースを用いて 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの期間に入院中に人工呼吸を受けた 19 歳以下の患者を抽出した。本研究ではこれらの患者のうち、プロポフォールもしくはミダゾラムの投与を 3 日連続で受けた患者のみを組入れた。人工呼吸開始から 30 日以内にプロポフォール及びミダゾラムの両方の投与を受けた患者は除外した。患者の体重が欠損であった患者も除外した。

人工呼吸管理中にプロポフォールを 3 日以上連續で投与された患者を

プロポフォール長期投与群と定義した。DPC データベースには日毎の薬剤処方量が含まれるため、プロポフォール処方量を体重で除した値を日毎の体重あたりのプロポフォール投与量とした。4 mg/kg/時の代替尺度として 96 mg/kg/日以上のプロポフォオール投与を受けた場合に高用量と定義した。ミダゾラムを 3 日以上連続で投与された患者をミダゾラム投与群と定義した。本研究におけるアウトカムは 30 日死亡および人工呼吸器からの離脱とした。

腎機能及び肝機能は鎮静薬の選択に影響を与えると考えられるため、Quan ら⁹³によって開発されたアルゴリズムを利用して Charlson comorbidity index (CCI) の各併存疾患から腎機能障害及び肝機能障害を個別に抽出した。一般に悪性疾患は死亡率と強く相関しているため、悪性疾患も個別に抽出した。重症度の指標として腎代替療法、体外式膜型人工肺(ECMO)、カテコラミン投与、赤血球輸血を人工呼吸開始 2 日以内に行ったかどうかを記録した。

入院時の意識状態を Japan Coma Scale (JCS)⁹⁵ を記録した。緊急入院かどうか、及び集中治療室で管理されたかどうかも記録した。人工呼吸開始と同日に全身麻酔を要する手術を行った患者を外科患者、その他を内科患者と定義した。特定集中治療室管理料の初回加算日を ICU 入室日とした。施設要因として病院の種類

(大学関連病院かそれ以外か)を記録した。また、施設毎の平均年間人工呼吸症例数を算出した。

連續変数は平均及び標準偏差を、カテゴリー変数は人数と割合を提示した。プロポフオール群とミダゾラム群の背景因子の比較は standardized difference によって行った。

患者がプロポフオール長期投与を受ける確率(プロペンシティ・スコア)を多変量ロジスティック回帰分析によって推定した。独立変数として Table 2-1 に示した背景因子を全て多変量ロジスティック回帰モデルへ投入した。プロポフオール長期投与を受けた患者は 1 対 1 でミダゾラム群の患者と最近傍法によってマッチさせた。マッチングの際の基準はプロペンシティ・スコアのロジットの 25%以内の範囲とした。一度選ばれた患者が再度選択されることのないようマッチングを行った。プロペンシティ・スコア・マッチングは統計ソフトウェア R の‘Matching’ パッケージを利用した。大部分のプロポフオール注入症候群による死亡は 12 歳以下であることから⁹⁶、プロポフオール長期投与と年齢の交互作用を検討した。

もし患者が人工呼吸から離脱する前に死亡した場合、人工呼吸からの

離脱を観測することができない。したがって、人工呼吸からの離脱と死亡は競合リスクであると考えられる。生存時間分析において競合リスク分析は競合リスクを考慮する。競合リスク分析は R の‘cmprsk’ パッケージを利用して分析を行った。人工呼吸からの離脱率を cumulative incidence curve によって推定した。次いで、競合リスク存在下におけるハザード比であるサブハザード比⁹⁷ を推定した。サブハザード比が一定であることを評価するために時間の関数とプロポフオール長期投与との交互作用の検定を行った。交互作用項が統計学的に有意でなければ比例ハザード性は保持されているとした。両側 P 値 < 0.05 を統計学的有意とした。すべての解析は SPSS version 22 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, US)、および R statistical software (version 3.1.3)を用いて行った。

研究③：心血管手術におけるカルペリチド投与と術後急性腎傷害との関連

本研究では 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの期間に成人心血管手術(胸部大動脈瘤手術、冠動脈バイパス術、心臓弁膜症手術)を受けた患者を対象とした。人工心肺を使用しなかった患者および下行大動脈に対する手術は対象としなかつた。除外基準は大動脈解離に対する緊急手術、胸部大動脈瘤破裂及び切迫破

裂、入院当日に手術を行った患者、18歳以下、術後2日以内に死亡した患者、術前に腎代替療法を行った患者、心血管手術を入院中に複数回行った患者、術中人工心肺時間が欠損の患者、カルペリチドを手術当日以外に開始した患者とした。

本研究における介入は手術当日のカルペリチド処方とした。続いてカルペリチドを処方された患者は投与量に従ってカテゴリー化した。低用量は手術当日の処方量1,000マイクログラム以下とし、それ以上を高用量とした。

併存疾患として心筋梗塞、心不全、脳血管疾患、慢性肺疾患、慢性腎不全、糖尿病、肝障害を評価した。これらの併存疾患はCharlson comorbidity index (CCI)の各併存疾患としてQuan⁹³らによって開発されたアルゴリズムを用いて抽出した。年間施設別心血管手術数として各施設における平均年間手術数を算出した。年間施設別心血管手術数は3等分にカテゴリー化した。施設要因として施設の種類(大学関連病院かどうか)、および年間施設別心血管手術数を利用した。手術関連要因として手術の種類(胸部大動脈瘤手術、冠動脈バイパス術、心臓弁膜症手術)、人工心肺時間、手術当日のドーパミン、ドブタミン、ノルアドレナリンの使用、手術当日の輸血を抽出した。

アウトカムは手術 21 日以内の腎代替療法、および院内死亡とした。

Statistical analysis

連続変数は平均及び標準偏差または中央値及び四分位範囲、カテゴリ一変数は人数と割合を示した。カルペリチド投与群と非投与群の背景要因の違いを考慮し、ロジスティック回帰分析に加えてプロペンシティ・スコア・マッチングを行った。プロペンシティ・スコアは Table 3-1 に挙げた背景要因を独立変数としたロジスティック回帰モデルを用いて推計した。病院内のクラスターを調整するために一般化推定方程式を利用した。プロペンシティ・スコア・マッチング前後の両群の違いは standardized difference によって評価した。カルペリチドの投与量がアウトカムに影響を与える可能性が考えられるため、追加の分析としてカルペリチド非投与群に対してカルペリチド低用量群と高用量群とをそれぞれ別個にプロペンシティ・スコアを用いてマッチングした。
standardized difference が 10%以下であれば 2 群間はバランスがとれているとした⁹⁴。P < 0.05 を統計学的有意とした。すべての解析は SPSS version 22 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, US)を用いて行った。

研究④：集中治療室入室患者の Body Mass Index (BMI)と死亡率の関係

本研究における組入れ基準は 2010 年 7 月から 2012 年 3 月までの期間、入院中に ICU へ入室した患者とした。身長および体重が欠損であった患者、 $BMI < 7.5 \text{ kg/m}^2$ または $BMI > 75 \text{ kg/m}^2$ の患者を除外した。

DPC データベースには身長および体重が記録されており、これらの数値を用いて BMI を算出した。BMI は WHO の分類に従い underweight ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$)、low normal weight ($18.5\text{-}22.9 \text{ kg/m}^2$)、high normal weight ($23.0\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$)、overweight ($25.0\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$)、obese ($> 30.0 \text{ kg/m}^2$) の 5 カテゴリーとした。外科患者は ICU 入室日に手術を行った患者と定義した。年間施設別平均 ICU 患者数は研究期間中の ICU 入室患者数の施設毎の平均とし、4 等分にカテゴリー化した。ICU 入室 2 日以内に人工呼吸を開始した患者を人工呼吸患者と定義し、それ以外の患者を非人工呼吸患者とした。ICU 入室 2 日以内に行なった治療や手技として(i) 血小板あるいは新鮮凍結血漿の輸血、(ii) 血漿交換/成分除去、(iii) カテコラミン投与、(iv) 腎代替療法、(v) 大動脈内バルーンパンピング、(vi) 体外式膜型人工肺(ECMO)を抽出した。入院時 Japan Coma Scale(JCS) を意識状態の評価(JCS-0：意識清明、JCS-I：刺激しないでも覚醒している状

態、JCS-II：刺激で覚醒するが、刺激をやめると眠り込む状態、JCS-III：刺激しても覚醒しない状態)⁹⁵として用いた。ICU滞在期間及び入院期間は退院時生存患者を対象に算出した。

Statistical analysis

連続変数は平均及び標準偏差または中央値及び四分位範囲を、カテゴリー変数は人数と割合を提示した。BMIカテゴリー間の比較は Kruskal-Wallis 検定もしくは χ^2 乗検定を行った。BMIと院内死亡との用量反応関係は、まず全体の線形性の検定によって非線形性を確認し、ついで非線形回帰分析を restricted cubic spline 関数をロジスティック回帰モデルへ適合させることで行った。非線形回帰分析は Desquilbet and Mariotti⁹⁸によって開発された SAS のプログラムである '% RCS_Reg' を用いた。オッズ比と 95% 信頼区間は全ての交絡因子を調整した上で、BMI 23.0 kg/m²を基準として計算した。病院内のクラスターを調整するために、一般化推定方程式⁹⁹を用いた。人工呼吸患者とそれ以外の患者においてそれぞれ非線型回帰分析を行った。両側 P 値 < 0.05 を統計学的有意とした。すべての解析は SPSS version 22 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, US)、および SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC) を用いて行った。

V. 結果

研究①：重症敗血症患者に対するストレス潰瘍予防の効果

組入れ基準及び除外基準適用後、526 施設から 70,862 名の患者が解析対象とな
った(Figure 1-1)。これらの患者のうち、30,912 名は入院後 2 日以内にストレス潰
瘍予防の投与を受けていた。推定されたプロペンシティ・スコアから算出された
c-統計量は 0.753 (95%信頼区間, 0.749-0.756)であった。Table 1-3 にプロペンシテ
ィ・スコア・マッチング前後の患者背景を示す。マッチング前、ストレス潰瘍予
防群は大学関連病院に入院した患者、救急車によって搬送された患者、集中治療
室に入室した患者が多かった。また、ストレス潰瘍予防群は血液製剤投与が多
く、臓器障害は呼吸、心血管、神経で有意に多かった。ストレス潰瘍予防投与を
受けた 15,651 名が投与を受けなかった患者とマッチした。マッチング後、患者
背景のバランスがとれていた。

Table 1-4 にストレス潰瘍予防群及び対照群における 30 日以内の上部消
化管出血、30 日以内の死亡、院内肺炎、*Clostridium difficile* 感染を認めた患者の
割合を示す。マッチング前、ストレス潰瘍予防群は 30 日以内の上部消化管出血
が少なく、30 日以内の死亡及び院内肺炎が多かった。*Clostridium difficile* 感染は

両群で有意差を認めなかった。マッチング後、ストレス潰瘍予防群は対照群と比較して院内肺炎の割合が高かった(3.9% vs. 3.3%, p=0.012)。上部消化管出血(0.5% vs. 0.6%, p=0.208)、30 日以内の死亡(16.4% vs. 16.9% p=0.249)、*Clostridium difficile* 感染(1.4% vs. 1.3%, p=0.588)は両群で有意差を認めなかった。

サブグループ解析の結果を Tables 1-5 ~ 1-9 に示す。いずれのサブグループにおいても 30 日以内の上部消化管出血、院内肺炎、*Clostridium difficile* 感染に関して交互作用を認めなかった。30 日以内の死亡に関して、2 日以内の集中治療室への入室、人工呼吸、血管収縮薬や強心薬の投与、2臓器以上の臓器不全で統計学的に有意な交互作用を認めた。これらのサブグループにおいて、30 日以内の死亡はストレス潰瘍予防群で低かった (Table 1-6)。PPI のみを投与された患者は H2 ブロッカーのみを投与された患者と比較して 30 日以内に死亡した割合が高かった(Table 1-9)。

2つの感度分析の結果はいずれも主解析の結果と同様であった(Table 1-10, 1-11)。

Table 1-1. ICD-10 codes to define sepsis

ICD-10 codes
A00 A02 A03 A04 A05 A08 A09 A15 A16 A17 A18 A19 A20 A21 A22 A23 A24 A25 A27 A28 A30 A31 A32 A33 A34 A35 A36 A37 A38 A39 A40 A41 A42 A43 A44 A46 A48 A50 A49 A51 A52 A53 A54 A65 A66 A67 A69 B35 B36 B37 B38 B39 B40 B41 B42 B43 B44 B45 B46 B47 B48 B49 G00 G01 G02 G03 G04 G05 G06 G07 G08 G09 I30 I33 I80 J01 J02 J03 J04 J05 J06 J13 J14 J15 J16 J17 J18 J44.0 J44.1 J47 J85 J86 K35 K36 K37 K57.02 K57.03 K57.12 K57.13 K57.22 K57.23 K57.32 K57.33 K57.42 K57.43 K57.52 K57.53 K57.82 K57.83 K57.92 K57.93 K61 K65 K63.0 K63.1 K75.0 K75.1 K81.0 N10 N11 N12 N34 N39.0 N41 N70 N71 N72 N73 N74 N75 N76 N77 L03 L04 L08 L88 M00 M86 A49.9 T82.6 T82.7 T83.5 T83.6 T84.5 T84.6 T84.7 T85.7 T81.4 T88.0

ICD-10, International Classification of Diseases, Tenth Revision.

Table 1-2. ICD-10 codes, Japanese procedure codes, and claim used to define organ failure

Organ failure	ICD-10 codes	Japanese procedure codes or claim
Cardiovascular	R57 I95	Vasopressor or inotrope (Dopamine, Epinephrine, Norepinephrine, or Vasopressin)
Respiratory		J045 (Mechanical ventilation)
Neurologic	G93.4 F05	
Hematologic	D65 D69.5 D69.6 D69.8 D69.9	
Hepatic	K72.0 K76.3	
Renal	N17	J038 J038-2 (Renal replacement therapy)

ICD-10, International Classification of Diseases, Tenth Revision.

Table 1-3. Patient characteristics before and after propensity score matching

Patient characteristics	Full cohort			Propensity score matched cohort		
	Stress ulcer prophylaxis (n=30912)	Control (n=39950)	Standardized difference	Stress ulcer prophylaxis (n=15651)	Control (n=15651)	Standardized difference
Age, year, mean (SD)	72.6 (14.3)	74.2 (14.8)	11.0	73.5 (14.3)	73.7 (14.8)	1.2
Age, year, median (IQR)	75 (65-83)	77 (67-85)		76 (66-84)	77 (66-84)	
Male	17120 (55.4)	21967 (55.0)	0.8	8631 (55.1)	8679 (55.5)	0.6
Comorbidity						
Myocardial infarction	435 (1.4)	546 (1.4)	0.3	212 (1.4)	193 (1.2)	1.1
Congestive heart failure	3964 (12.8)	5672 (14.2)	4.0	2155 (13.8)	2213 (14.1)	1.1
Peripheral vascular disease	495 (1.6)	707 (1.8)	1.3	261 (1.7)	276 (1.8)	0.7
Cerebrovascular disease	1987 (6.4)	2878 (7.2)	3.1	1109 (7.1)	1069 (6.8)	1.0
Dementia	1069 (3.5)	2198 (5.5)	9.9	685 (4.4)	696 (4.4)	0.3
Chronic pulmonary disease	2224 (7.2)	3333 (8.3)	4.3	1280 (8.2)	1240 (7.9)	0.9
Rheumatologic disease	990 (3.2)	808 (2.0)	7.4	395 (2.5)	401 (2.6)	0.2
Mild liver disease	1487 (4.8)	1625 (4.1)	3.6	680 (4.3)	638 (4.1)	1.3
Moderate or severe liver disease	226 (0.7)	171 (0.4)	4.0	88 (0.6)	66 (0.4)	2.0
Diabetes without chronic complications	3912 (12.7)	4698 (11.8)	2.7	1956 (12.5)	1941 (12.4)	0.3

Diabetes with chronic complications	1079 (3.5)	1729 (4.3)	4.3	615 (3.9)	636 (4.1)	0.7
Hemiplegia or paraplegia	88 (0.3)	107 (0.3)	0.3	49 (0.3)	39 (0.2)	1.2
Renal disease	2480 (8.0)	3227 (8.1)	0.2	1254 (8.0)	1301 (8.3)	1.1
Any malignancy, including leukemia and lymphoma	3046 (9.9)	3739 (9.4)	1.7	1531 (9.8)	1540 (9.8)	0.2
Metastatic solid tumor	614 (2.0)	765 (1.9)	0.5	325 (2.1)	312 (2.0)	0.6
AIDS/HIV	13 (0.0)	15 (0.0)	0.2	9 (0.1)	9 (0.1)	0.0
Charlson comorbidity index category						
0	17224 (55.7)	21420 (53.6)	4.2	8529 (54.5)	8403 (53.7)	1.6
1	4016 (13.0)	5223 (13.1)	0.2	2056 (13.1)	2097 (13.4)	0.8
2	6507 (21.1)	9103 (22.8)	4.2	3366 (21.5)	3520 (22.5)	2.4
>3	3165 (10.2)	4204 (10.5)	0.9	1700 (10.9)	1631 (10.4)	1.4
BMI category						
<18.5	7069 (22.9)	10098 (25.3)	5.6	3783 (24.2)	3840 (24.5)	0.8
18.50-22.99	10982 (35.5)	13701 (34.3)	2.6	5446 (34.8)	5395 (34.5)	0.7
23.00-24.99	3567 (11.5)	4318 (10.8)	2.3	1700 (10.9)	1728 (11.0)	0.6
25.00-29.99	3603 (11.7)	4198 (10.5)	3.7	1727 (11.0)	1741 (11.1)	0.3
≥30	974 (3.2)	1147 (2.9)	1.6	465 (3.0)	459 (2.9)	0.2
Missing	4717 (15.3)	6488 (16.2)	2.7	2530 (16.2)	2488 (15.9)	0.7

Treatment year						
2010	4355 (14.1)	7164 (17.9)	10.5	2507 (16.0)	2350 (15.0)	2.8
2011	10615 (34.3)	13855 (34.7)	0.7	5439 (34.8)	5419 (34.6)	0.3
2012	12930 (41.8)	15381 (38.5)	6.8	6272 (40.1)	6381 (40.8)	1.4
2013	3012 (9.7)	3550 (8.9)	3.0	1433 (9.2)	1501 (9.6)	1.5
Academic medical center	7474 (24.2)	4742 (11.9)	32.4	2349 (15.0)	2401 (15.3)	0.9
Transferred by ambulance	17247 (55.8)	16897 (42.3)	27.3	7427 (47.5)	7393 (47.2)	0.4
Hospital volume of severe sepsis, mean (SD)	98.4 (58.4)	83.9 (54.7)	25.7	87.6 (53.5)	90.0 (56.8)	4.3
Hospital volume of severe sepsis, median (IQR)	87 (59-128)	73 (46-107)		77 (51-113)	79 (51-116)	
Organ failure						
Respiratory	13596 (44.0)	7335 (18.4)	57.6	4025 (25.7)	3960 (25.3)	1.0
Cardiovascular	20401 (66.0)	18225 (45.6)	41.9	8428 (53.8)	8279 (52.9)	1.9
Neurologic	663 (2.1)	2213 (5.5)	17.7	512 (3.3)	539 (3.4)	1.0
Hematologic	8597 (27.8)	10412 (26.1)	3.9	4223 (27.0)	4086 (26.1)	2.0
Hepatic	252 (0.8)	487 (1.2)	4.0	171 (1.1)	177 (1.1)	0.4
Renal	6580 (21.3)	9211 (23.1)	4.3	3117 (19.9)	3103 (19.8)	0.2
Number of organ failure						
1	17604 (56.9)	33284 (83.3)	60.2	11883 (75.9)	12068 (77.1)	2.8
2	8570 (27.7)	5539 (13.9)	34.7	2893 (18.5)	2794 (17.9)	1.6

	3	3630 (11.7)	987 (2.5)	36.7	699 (4.5)	668 (4.3)	1.0
	4	1085 (3.5)	140 (0.4)	23.1	170 (1.1)	121 (0.8)	3.3
	5	23 (0.1)	0 (0.0)	3.9	6 (0.0)	0 (0.0)	2.8
ICU admission within 2 days		7562 (24.5)	2991 (7.5)	47.6	1745 (11.1)	1871 (12.0)	2.5
Enteral nutrition within 2 days		2295 (7.4)	944 (2.4)	23.6	559 (3.6)	526 (3.4)	1.2
Transfusion within 2 days							
Platelet concentration		2143 (6.9)	844 (2.1)	23.4	567 (3.6)	481 (3.1)	3.1
Fresh frozen plasma		4308 (13.9)	898 (2.2)	43.9	802 (5.1)	635 (4.1)	5.1
Red cell concentration		5981 (19.3)	2472 (6.2)	40.2	1554 (9.9)	1412 (9.0)	3.1
Mechanical ventilation within 2 days		13596 (44.0)	7335 (18.4)	57.6	4025 (25.7)	3960 (25.3)	1.0
Vasopressor or inotrope within 2 days		18905 (61.2)	14186 (35.5)	53.1	7244 (46.3)	7068 (45.2)	2.3
Renal replacement therapy within 2 days		3975 (12.9)	2656 (6.6)	21.0	1257 (8.0)	1246 (8.0)	0.3

Abbreviations; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; BMI, body mass index; ICU, intensive care unit. Numbers of patients and percentages are presented unless otherwise stated.

Table 1-4. Outcomes before and after propensity score matching.

Outcomes	Full cohort			Propensity score matched cohort		
	Stress ulcer prophylaxis		P	Stress ulcer prophylaxis		P
	(n=30912)	(n=39950)		(n=15651)	(n=15651)	
Gastrointestinal bleeding within 30 days	134 (0.4)	226 (0.6)	0.014	73 (0.5)	89 (0.6)	0.208
30-day mortality	5492 (17.8)	6305 (15.8)	<0.001	2569 (16.4)	2645 (16.9)	0.249
Hospital acquired pneumonia	1355 (4.4)	1256 (3.1)	<0.001	606 (3.9)	523 (3.3)	0.012
<i>Clostridium difficile</i> infection	390 (1.3)	535 (1.3)	0.367	215 (1.4)	204 (1.3)	0.588

Numbers of patients and percentages are presented

Table 1-5. Results of subgroup analyses for gastrointestinal bleeding requiring endoscopic hemostasis.

Subgroups	Stress ulcer prophylaxis	Control	P	P for interaction
ICU admission within 2 days				0.908
No	0.5% (82 / 13780)	0.6% (68 / 13906)	0.229	
Yes	0.3% (7 / 1871)	0.4% (5 / 1745)	0.870	
Mechanical ventilation within 2 days				0.718
No	0.5% (73 / 11691)	0.6% (58 / 11626)	0.200	
Yes	0.4% (16 / 3960)	0.4% (15 / 4025)	0.822	
Vasopressor or inotropes within 2 days				0.166
No	0.7% (59 / 8583)	0.7% (55 / 8407)	0.791	
Yes	0.2% (30 / 7068)	0.4% (18 / 7244)	0.069	
Renal replacement therapy within 2 days				0.742
No	0.4% (75 / 14405)	0.5% (60 / 14394)	0.197	
Yes	1.0% (14 / 1246)	1.1% (13 / 1257)	0.829	
Enteral nutrition within 2 days				0.540
No	0.5% (87 / 15125)	0.6% (70 / 15092)	0.178	
Yes	0.5% (2 / 526)	0.4% (3 / 559)	1.000	
Two or more organ failure				0.578
No	0.5% (66 / 12068)	0.5% (56 / 11883)	0.411	
Yes	0.5% (23 / 3583)	0.6% (17 / 3768)	0.266	

Three or more organ failure				0.876
No	0.5% (84 / 14862)	0.6% (68 / 14776)	0.206	
Yes	0.6% (5 / 789)	0.6% (5 / 875)	0.870	
Diabetes mellitus				0.142
No	0.5% (63 / 13084)	0.5% (59 / 13095)	0.713	
Yes	0.5% (26 / 2567)	1.0% (14 / 2556)	0.059	

Table 1-6. Results of subgroup analyses for 30-day mortality.

Subgroups	Stress ulcer prophylaxis	Control	P	P for interaction
ICU admission within 2 days				0.004
No	16.5% (2278 / 13780)	16.5% (2295 / 13906)	0.951	
Yes	15.7% (367 / 1871)	19.6% (274 / 1745)	0.002	
Mechanical ventilation within 2 days				0.010
No	15.0% (1730 / 11691)	14.8% (1744 / 11626)	0.663	
Yes	20.5% (915 / 3960)	23.1% (825 / 4025)	0.005	
Vasopressor or inotropes within 2 days				0.002
No	15.4% (1261 / 8583)	14.7% (1293 / 8407)	0.210	
Yes	17.6% (1384 / 7068)	19.6% (1276 / 7244)	0.002	
Renal replacement therapy within 2 days				0.269
No	15.6% (2342 / 14405)	16.3% (2249 / 14394)	0.142	
Yes	25.5% (303 / 1246)	24.3% (320 / 1257)	0.510	
Enteral nutrition within 2 days				0.415
No	16.3% (2534 / 15125)	16.8% (2465 / 15092)	0.325	
Yes	18.6% (111 / 526)	21.1% (104 / 559)	0.302	
Two or more organ failure				0.041
No	14.1% (1708 / 12068)	14.2% (1679 / 11883)	0.958	
Yes	23.6% (937 / 3583)	26.2% (890 / 3768)	0.012	

Three or more organ failure				0.069
No	15.6% (2371 / 14862)	16.0% (2308 / 14776)	0.431	
Yes	29.8% (274 / 789)	34.7% (261 / 875)	0.033	
Diabetes mellitus				0.252
No	16.9% (2243 / 13084)	17.1% (2207 / 13095)	0.533	
Yes	14.2% (402 / 2567)	15.7% (362 / 2556)	0.132	

Table 1-7. Results of subgroup analyses for hospital acquired pneumonia.

Subgroups	Stress ulcer prophylaxis	Control	P	P for interaction
ICU admission within 2 days				0.324
No	3.6% (442 / 13780)	3.2% (506 / 13906)	0.049	
Yes	5.7% (81 / 1871)	4.3% (100 / 1745)	0.053	
Mechanical ventilation within 2 days				0.334
No	3.3% (352 / 11691)	3.0% (389 / 11626)	0.145	
Yes	5.4% (171 / 3960)	4.3% (217 / 4025)	0.026	
Vasopressor or inotropes within 2 days				0.673
No	4.0% (304 / 8583)	3.5% (338 / 8407)	0.102	
Yes	3.7% (219 / 7068)	3.1% (268 / 7244)	0.047	
Renal replacement therapy within 2 days				0.535
No	3.8% (473 / 14405)	3.3% (541 / 14394)	0.029	
Yes	5.2% (50 / 1246)	4.0% (65 / 1257)	0.166	
Enteral nutrition within 2 days				0.090
No	3.7% (494 / 15125)	3.3% (555 / 15092)	0.051	
Yes	9.1% (29 / 526)	5.5% (51 / 559)	0.023	
Two or more organ failure				0.742
No	3.5% (369 / 12068)	3.1% (414 / 11883)	0.064	
Yes	5.1% (154 / 3583)	4.3% (192 / 3768)	0.107	

Three or more organ failure				0.263
No	3.7% (488 / 14862)	3.3% (550 / 14776)	0.040	
Yes	6.4% (35 / 789)	4.4% (56 / 875)	0.079	
Diabetes mellitus				0.312
No	3.8% (419 / 13084)	3.2% (500 / 13095)	0.007	
Yes	4.1% (104 / 2567)	4.1% (106 / 2556)	0.888	

Table 1-8. Results of subgroup analyses for *Clostridium difficile* infection.

Subgroups	Stress ulcer prophylaxis	Control	P	P for interaction
ICU admission within 2 days				0.354
No	1.4% (171 / 13780)	1.2% (189 / 13906)	0.385	
Yes	1.5% (33 / 1871)	1.8% (26 / 1745)	0.516	
Mechanical ventilation within 2 days				0.163
No	1.6% (167 / 11691)	1.4% (186 / 11626)	0.284	
Yes	0.7% (37 / 3960)	0.9% (29 / 4025)	0.291	
Vasopressor or inotropes within 2 days				0.353
No	1.4% (107 / 8583)	1.2% (120 / 8407)	0.305	
Yes	1.3% (97 / 7068)	1.4% (95 / 7244)	0.751	
Renal replacement therapy within 2 days				0.982
No	1.4% (186 / 14405)	1.3% (196 / 14394)	0.601	
Yes	1.5% (18 / 1246)	1.4% (19 / 1257)	0.890	
Enteral nutrition within 2 days				0.264
No	1.4% (189 / 15125)	1.2% (204 / 15092)	0.433	
Yes	2.0% (15 / 526)	2.9% (11 / 559)	0.341	
Two or more organ failure				0.128
No	1.5% (155 / 12068)	1.3% (174 / 11883)	0.232	
Yes	1.1% (49 / 3583)	1.4% (41 / 3768)	0.276	

Three or more organ failure				0.402
No	1.4% (195 / 14862)	1.3% (208 / 14776)	0.477	
Yes	0.8% (9 / 789)	1.1% (7 / 875)	0.477	
Diabetes mellitus				0.930
No	1.4% (170 / 13084)	1.3% (180 / 13095)	0.596	
Yes	1.4% (34 / 2567)	1.3% (35 / 2556)	0.889	

Table 1-9. Results of subgroup analyses for comparison of patients who underwent H2 blocker and proton pump inhibitor.

Outcomes	H2 blocker 7636	Proton pump inhibitor 7342	P
Gastrointestinal bleeding within 30 days	30 (0.4)	40 (0.5)	0.173
30-day mortality	1162 (15.2)	1313 (17.9)	<0.001
Hospital acquired pneumonia	284 (3.7)	286 (3.9)	0.573
<i>Clostridium difficile</i> infection	95 (1.2)	112 (1.5)	0.140

Table 1-10. Sensitivity analyses, excluding patients who received any heparin within 2 days of admission

	Full cohort			Propensity score matched cohort		
	Stress ulcer prophylaxis	Control	P	Stress ulcer prophylaxis	Control	P
				30912	39950	15651
Gastrointestinal bleeding within 30 days	74 (0.4)	188 (0.5)	0.059	59 (0.4)	77 (0.6)	0.122
30-day mortality	3126 (17.7)	5348 (15.5)	<0.001	2207 (16.2)	2304 (16.9)	0.114
Hospital acquired pneumonia	676 (3.8)	1045 (3.0)	<0.001	484 (3.6)	418 (3.1)	0.025
<i>Clostridium difficile</i> infection	250 (1.4)	472 (1.4)	0.618	200 (1.5)	184 (1.4)	0.411

Table 1-11. Sensitivity analyses, defining gastrointestinal bleeding as patients who underwent endoscopic hemostasis and had gastrointestinal complication during hospitalization.

Outcome	Full cohort			Propensity score matched cohort		
	Stress ulcer prophylaxis	Stress ulcer		P	Control	P
		Control	(n=30912)		(n=39950)	(n=15651)
Gastrointestinal bleeding within 30 days defined by ICD-10 codes and procedure		77 (0.2)	145 (0.4)	0.007	42 (0.3)	55 (0.4) 0.186

Table 1-12. Mortality increases as the number of failing organ systems increases. (P<0.001)

Number of failing organ systems	Total patients	Death within 30 days, n (%)
1	50,888	7,044 (13.8)
2	14,109	2,963 (21.0)
3	4,617	1,303 (28.2)
4	1,225	473 (38.6)
5	23	14 (60.9)

Figure 1-1. Flow chart of patient selection

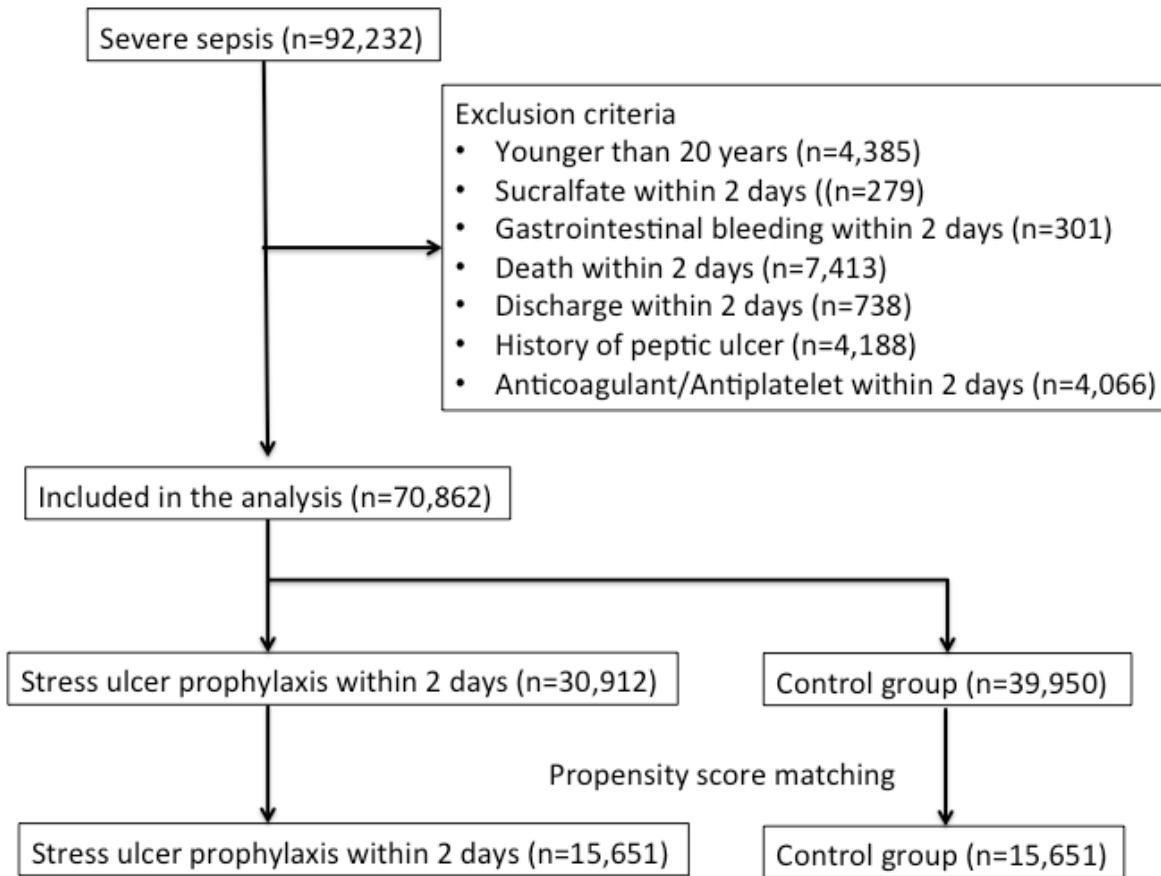


Figure 1-2

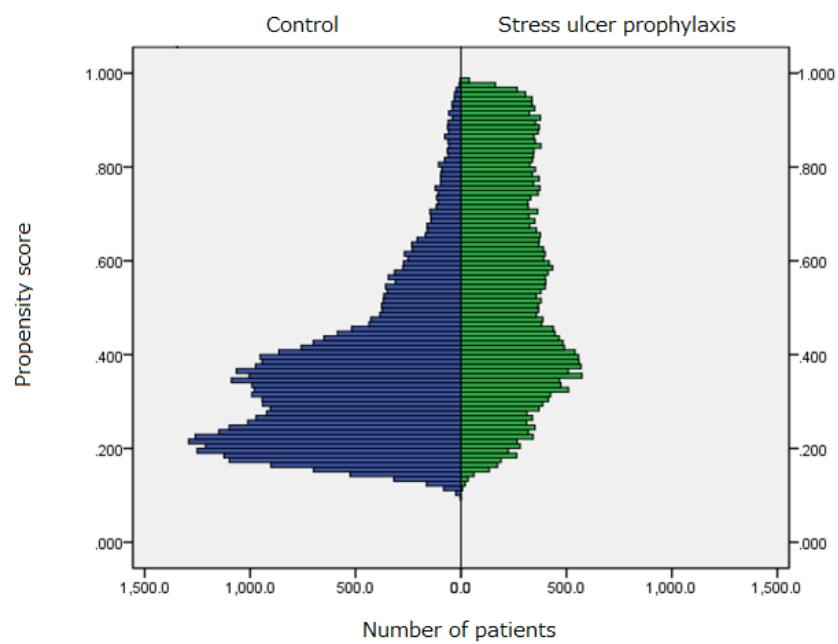
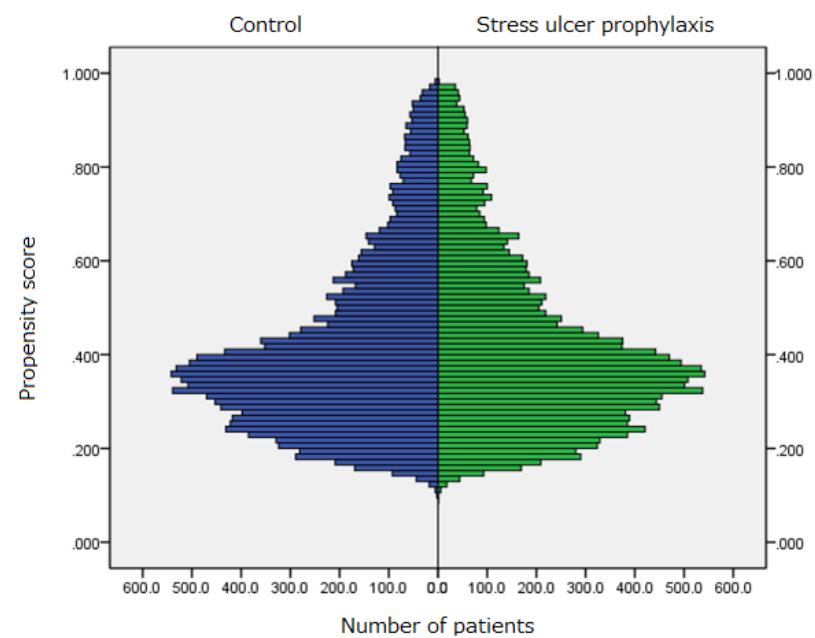


Figure 1-3



研究②：小児人工呼吸患者に対するプロポフォール長期投与の影響

研究期間中、組入れ基準を満たした患者(n=8,221)から人工呼吸開始から 30 日以内にプロポフォール及びミダゾラムの両方の投与を受けた患者(n=197)、患者の体重が欠損であった患者(n=8)を除外し、最終的な解析対象は 412 施設から 8,016 名であった。このうち 300 名(3.7%)がプロポフォール長期投与群、7,716 (96.3%) がミダゾラム群であった。プロポフォール長期投与群において、プロポフォール投与期間の中央値は 4 日(四分位範囲 3-7 日)であった。80 名の患者は人工呼吸期間中少なくとも 1 日以上高用量プロポフォール投与を受けていた。

Table 2-1 にプロペンシティ・スコア・マッチング前後の患者背景を示した。マッチングを行う前では、プロポフォール長期投与群はミダゾラム群と比較して年齢が高く、体重は重く、緊急入院患者、昏睡患者が多く、カテコラミン投与、ECMO を受けた患者が少なかった。マッチング後、両群はバランスがとれた。傾向スコアの c-統計量は 0.97 (95%信頼区間, 0.96-0.98) であった。

Table 2-2 にプロポフォール長期投与群とミダゾラム群の死亡率とその絶対リスク差及び 95%信頼区間を示した。マッチング前、30 日死亡割合は両群で有意差を認めなかった(4.8% vs. 5.7%, P=0.497)。マッチング後、30 日死亡割合

は両群で有意差を認めなかつた(リスク差, 0.03; 95%信頼区間, -0.02 to 0.07)。プロポフォール長期投与と年齢の交互作用は有意差を認めなかつた($P=0.573$)。人工呼吸期間中 1 日以上高用量プロポフォール投与を受けた患者は、受けなかつた患者と比較して、死亡率に有意差を認めなかつた(リスク差, -0.03; 95%信頼区間, -0.07 to 0.05)。

Figure 2-1 にプロペンシティ・スコアでマッチングを行つた 2 群の人工呼吸からの累積離脱率を示す。プロポフォール長期投与群ではミダゾラム群と比較して有意に人工呼吸からの離脱率が高かつた。競合リスク回帰分析により、プロポフォール長期投与群におけるサブハザード比は 1.43(95%信頼区間, 1.18 to 1.73)であり、これはプロポフォール群においてミダゾラム群と比較して人工呼吸器からの離脱が有意に高率である事を示す。比例ハザード性は保持されていた($P=0.051$)。

Table 2-1. Demographics of mechanically ventilated children receiving propofol and midazolam before and after propensity score matching.

Demographics	Full cohort			Propensity score matched cohort		
	Midazolam N=7716	Propofol N=300	Standardized Difference	Midazolam N=263	Propofol N=263	Standardized Difference
Age, year, mean (SD)	1.9 (4.0)	15.1 (3.8)	341.1	14.8 (3.9)	14.8 (4.3)	0.8
Male, n (%)	4406 (57.1)	183 (61.0)	7.9	161 (61.2)	163 (62)	1.6
Weight, kg, mean (SD)	8.3 (15.7)	45.7 (20.5)	204.6	44.3 (19.2)	45.6 (57.5)	3.1
Academic hospital, n (%)	3905 (50.6)	171 (57.0)	12.8	152 (57.8)	143 (54.4)	6.9
Hospital volume, /year, mean (SD)	184 (151)	113 (103)	54.2	116 (106)	119 (104)	3.1
Fiscal year						
2010, n (%)	1684 (21.8)	78 (26.0)	9.8	64 (24.3)	66 (25.1)	1.8
2011, n (%)	2985 (38.7)	106 (35.3)	6.9	100 (38)	92 (35)	6.3
2012, n (%)	3047 (39.5)	116 (38.7)	1.7	99 (37.6)	105 (39.9)	4.7
Comorbidity						
Renal, n (%)	87 (1.1)	7 (2.3)	9.3	7 (2.7)	5 (1.9)	5.1
Liver, n (%)	103 (1.3)	10 (3.3)	13.3	10 (3.8)	7 (2.7)	6.5
Malignancy, n (%)	123 (1.6)	17 (5.7)	21.9	16 (6.1)	10 (3.8)	10.5
Emergency admission, n (%)	3792 (49.1)	203 (67.7)	38.3	174 (66.2)	178 (67.7)	3.2
ICU admission, n (%)	3240 (42.0)	135 (45.0)	6.1	120 (45.6)	113 (43)	5.4

JCS digit

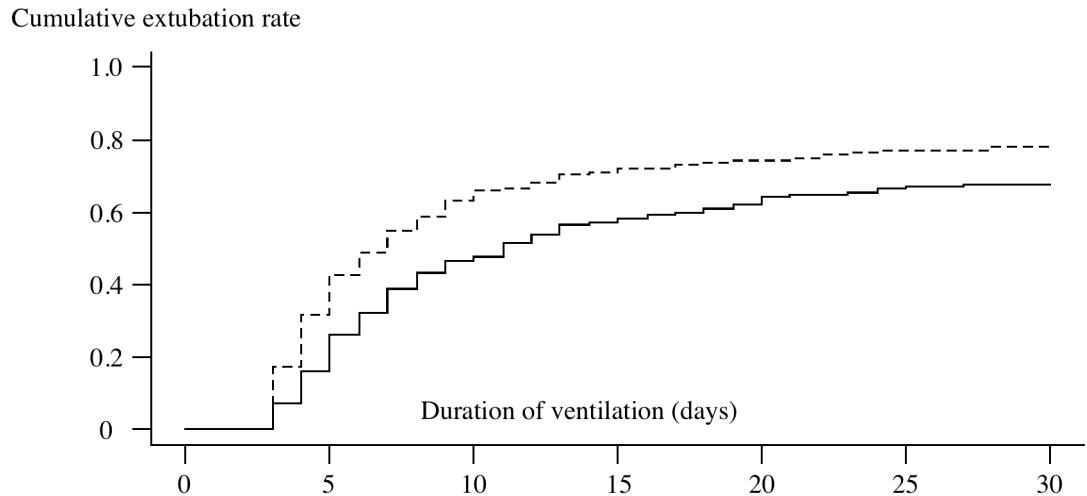
0, n (%)	5966 (77.3)	112 (37.3)	88.4	104 (39.5)	102 (38.8)	1.6
1-digit, n (%)	473 (6.1)	29 (9.7)	13.1	28 (10.6)	34 (12.9)	7.1
2-digit, n (%)	338 (4.4)	37 (12.3)	29.0	28 (10.6)	25 (9.5)	3.8
3-digit, n (%)	939 (12.2)	122 (40.7)	68.3	103 (39.2)	102 (38.8)	0.8
Catecholamine use, n (%)	4111 (53.3)	99 (33.0)	41.8	88 (33.5)	100 (38)	9.5
Renal replacement therapy, n (%)	405 (5.2)	20 (6.7)	6.0	19 (7.2)	22 (8.4)	4.3
Transfusion, n (%)	2653 (34.4)	120 (40.0)	11.6	100 (38)	95 (36.1)	3.9
Extracorporeal membrane oxygenation, n (%)	1178 (15.3)	20 (6.7)	27.8	20 (7.6)	19 (7.2)	1.5
Type of patients						
Surgical, n (%)	724 (9.4)	47 (15.7)	19.1	36 (13.7)	30 (11.4)	6.9
Medical, n (%)	6992 (90.6)	253 (84.3)	19.1	227 (86.3)	233 (88.6)	6.9

SD = standard deviation

Table 2-2. Crude and propensity score matched risk differences of 30-day mortality for prolonged propofol infusion in mechanically ventilated children

Full cohort				Propensity score matched cohort			
	Midazolam	Propofol	Absolute risk difference (95% confidence interval)	P	Midazolam	Propofol	Absolute risk difference (95% confidence interval)
n	7716	300			263	263	
30-day mortality	371 (4.8)	17 (5.7)	0.01 (-0.02, 0.04)	0.497	17 (6.5)	24 (9.1)	0.03 (-0.02, 0.07)

Figure 2-1: Cumulative incidence of weaning from mechanical ventilation in propensity matched cohorts.



The prolonged propofol infusion group (broken line) shows a higher rate of weaning from mechanical ventilation compared with the midazolam group (solid line).

研究③：心血管手術におけるカルペリチド投与と術後急性腎傷害との関連

組入れ基準及び除外基準の適応後、47,032名の心血管手術患者が解析対象とな
った(Figure 3-1)。解析対象患者の背景を Table 3-1 に示す。カルペリチド投与群
は大学関連病院の患者、年間施設別症例数が多い施設へ入院した患者が非投与
群より多かった。カルペリチド投与群は非投与群と比較して心筋梗塞、心不全
の既往を持つ患者が少なく、末梢血管疾患の既往を持つ患者が多かった。慢性
腎不全の既往を持つ患者の割合は同程度であった。カルペリチド投与群では胸
部大動脈手術の患者が多く、非投与群では冠動脈バイパス術、心臓弁膜症手術
が多かった。カルペリチド投与群は非投与群と比較して術中人工心肺時間が長
く、ノルアドレナリン及び赤血球輸血の投与を受けている患者が多かった。

カルペリチド投与群は非投与群と比較して未調整の院内死亡及び 21
日以内に腎代替療法を受けた患者の割合は有意に高かった(Table 3-2)。多変量
ロジスティック回帰分析の結果、カルペリチド投与は有意に 21 日以内の腎代
替療法を受けること関連した(オッズ比, 1.43; 95%信頼区間, 1.27-1.61)が、院内
死亡(オッズ比, 1.04; 95%信頼区間, 0.82-1.32)とは関連しなかった(Table 3-3)。ロ
ジスティック回帰の独立変数にカルペリチドの投与の有無の代わりにカルペリ

チドの容量を投入した結果、高用量群で 1.56 (95%信頼区間 1.26-1.93)と有意に 21 日以内に腎代替療法を受けることと関連した(Table 3-4)。

プロペンシティ・スコア・マッチングによってカルペリチド投与群と 非投与群の 2,159 ペアが作成された。マッチング後、患者背景はバランスがと れた(Table 3-1)。マッチング後、カルペリチド投与群は非投与群と比較して有 意に 21 日以内の腎代替療法を受ける割合が高かった(5.5% vs. 9.0%, p<0.001) が、院内死亡(5.8% vs. 5.8%, p=1.000)は有意差を認めなかつた(Table 3-2)。非投 与群を低用量あるいは高用量群別個にプロペンシティ・スコアによってマッチ ングを行つた解析では 低用量群では非投与群と比較していずれのアウトカム も有意差を認めなかつたが、高用量群では非投与群と比較して 21 日以内に腎 代替療法を受ける割合が有意に高かつた(5.9% vs. 9.8%, p<0.001) (Table 3-5)。

Table 3-1. Patient characteristics before and after propensity matching.

	Before propensity score matching			After propensity score matching			
	n	Non-carperitide	Carperitide	Standardized Difference (%)	Non-carperitide	Carperitide	Standardized Difference (%)
		44846	2186		2159	2159	
Age (year), mean (standard deviation)		68.5 (12.1)	68.6 (11.8)	1.4	67.2 (12.8)	68.6 (11.8)	11.0
Age (year), median (interquartile range)		71 (63-77)	71 (63-77)		70 (62-76)	71 (63-77)	
Female gender		18602 (41.5)	735 (33.6)	16.3	733 (34.0)	731 (33.9)	0.2
Teaching Hospital		17148 (38.2)	1008 (46.1)	16.0	1005 (46.5)	983 (45.5)	2.0
Treatment year							
2010		6424 (14.3)	304 (13.9)	1.2	297 (13.8)	300 (13.9)	0.4
2011		15561 (34.7)	947 (43.3)	17.7	801 (37.1)	925 (42.8)	11.7
2012		18954 (42.3)	795 (36.4)	12.1	889 (41.2)	794 (36.8)	9.0
2013		3907 (8.7)	140 (6.4)	8.7	172 (8.0)	140 (6.5)	5.7
Hospital volume							
<= 59		14940 (33.3)	531 (24.3)	20.0	534 (24.7)	531 (24.6)	0.3
60-113		14950 (33.3)	803 (36.7)	7.1	795 (36.8)	794 (36.8)	0.1
>=114		14956 (33.3)	852 (39.0)	11.7	830 (38.4)	834 (38.6)	0.4
Emergency admission		8090 (18.0)	483 (22.1)	10.1	460 (21.3)	478 (22.1)	2.0
Comorbidities							

Myocardial infarction	3593 (8.0)	81 (3.7)	18.4	68 (3.1)	81 (3.8)	3.3
Congestive heart failure	18987 (42.3)	600 (27.4)	31.6	545 (25.2)	588 (27.2)	4.5
Peripheral vascular disease	5780 (12.9)	1729 (79.1)	177.7	1751 (81.1)	1702 (78.8)	5.7
Cerebrovascular disease	3550 (7.9)	202 (9.2)	4.7	197 (9.1)	199 (9.2)	0.3
Chronic pulmonary disease	1552 (3.5)	110 (5.0)	7.8	106 (4.9)	108 (5.0)	0.4
Chronic renal disease	1501 (3.3)	82 (3.8)	2.2	61 (2.8)	79 (3.7)	4.7
Diabetes mellitus	11200 (25.0)	302 (13.8)	28.5	315 (14.6)	299 (13.8)	2.1
Liver disease	1417 (3.2)	64 (2.9)	1.4	69 (3.2)	64 (3.0)	1.3
Type of surgery						
Thoracic aortic aneurism	4372 (9.7)	1942 (88.8)	258.5	1971 (91.3)	1915 (88.7)	8.7
Coronary artery bypass graft	14575 (32.5)	409 (18.7)	32.0	385 (17.8)	405 (18.8)	2.4
Valve surgery	32060 (71.5)	190 (8.7)	166.9	123 (5.7)	190 (8.8)	12.0
Cardio pulmonary bypass time category						
<= 131	12205 (27.2)	97 (4.4)	65.7	101 (4.7)	97 (4.5)	0.9
132-175	11782 (26.3)	308 (14.1)	30.7	354 (16.4)	308 (14.3)	5.9
176-236	10817 (24.1)	678 (31.0)	15.5	676 (31.3)	674 (31.2)	0.2
>=237	10042 (22.4)	1103 (50.5)	61.0	1028 (47.6)	1080 (50.0)	4.8
Treatment on the day of surgery						
Dopamine	35487 (79.1)	1768 (80.9)	4.4	1690 (78.3)	1708 (79.1)	2.0
Dobutamine	26851 (59.9)	1333 (61.0)	2.3	1233 (57.1)	1261 (58.4)	2.6
Norepinephrine	30703 (68.5)	1633 (74.7)	13.9	1483 (68.7)	1561 (72.3)	7.9

Red blood cell transfusion	31823 (71.0)	1893 (86.6)	39	1789 (82.9)	1826 (84.6)	4.6
Dose of carperitide on the day of surgery						
Low-dose		478 (21.9)			470 (21.8)	
High-dose		1708 (78.1)			1689 (78.2)	

Each value is presented with a percentage otherwise stated.

Table 3-2. Outcomes of propensity score matching analysis

	Crude		All cohort			P
	Non-carperitide	Carperitide	Non-carperitide	Carperitide	Non-carperitide	
	44846	2186	P	2159	2159	P
RRT by day 21	2183 (4.9)	201 (9.2)	<0.001	119 (5.5)	195 (9.0)	<0.001
Death	1432 (3.2)	128 (5.9)	<0.001	125 (5.8)	125 (5.8)	1.000

RRT, renal replacement therapy.

Table 3-3. Results of logistic regression model fitted with generalized estimating equation

	RRT within 21 days		In-hospital mortality	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age	1.02 (1.01-1.02)	<0.001	1.04 (1.04-1.05)	<0.001
Female	0.94 (0.86-1.02)	0.133	1.06 (0.96-1.17)	0.259
Teaching hospital	1.23 (0.99-1.53)	0.062	0.97 (0.81-1.17)	0.774
Treatment year				
2010	1.00 (-)		1.00 (-)	
2011	0.99 (0.87-1.14)	0.929	1.04 (0.88-1.23)	0.657
2012	1.08 (0.94-1.24)	0.272	1.10 (0.94-1.30)	0.243
2013	1.01 (0.81-1.24)	0.964	1.00 (0.79-1.26)	0.963
Hospital volume category				
Low	1.00 (-)		1.00 (-)	
Intermediate	1.00 (0.79-1.27)	0.993	0.82 (0.67-1.00)	0.044
High	1.35 (1.05-1.74)	0.020	0.75 (0.60-0.95)	0.015
Emergency admission	2.14 (1.92-2.39)	<0.001	2.43 (2.15-2.73)	<0.001
Comorbidities				
Myocardial infarction	1.24 (1.08-1.44)	0.003	1.24 (1.04-1.49)	0.018
Congestive heart failure	1.11 (1.01-1.23)	0.031	1.04 (0.92-1.16)	0.562
Peripheral vascular disease	1.11 (0.97-1.26)	0.130	1.28 (1.06-1.54)	0.009
Cerebrovascular disease	0.88 (0.75-1.03)	0.109	1.15 (0.96-1.37)	0.131
Chronic pulmonary disease	1.00 (0.81-1.24)	0.998	1.34 (1.05-1.71)	0.020
Chronic renal disease	13.1 (11.1-15.5)	<0.001	2.41 (1.98-2.94)	<0.001
Diabetes mellitus	1.22 (1.11-1.36)	<0.001	0.86 (0.75-0.98)	0.026
Liver disease	1.43 (1.14-1.78)	0.002	1.80 (1.42-2.28)	<0.001
Type of surgery				
Thoracic aortic aneurysm	1.17 (0.96-1.44)	0.125	1.28 (1.00-1.64)	0.050
Coronary artery bypass graft	1.28 (1.15-1.43)	<0.001	1.07 (0.93-1.23)	0.370
Valve surgery	1.42 (1.25-1.61)	<0.001	1.30 (1.10-1.54)	0.002

Cardiopulmonary bypass time

category

<= 131	1.00 (-)		1.00 (-)	
132-175	1.09 (0.94-1.26)	0.282	1.17 (0.96-1.42)	0.113
176-236	1.57 (1.36-1.82)	<0.001	1.95 (1.60-2.38)	<0.001
>=237	3.24 (2.79-3.76)	<0.001	4.69 (3.86-5.71)	<0.001
Dopamine	0.79 (0.68-0.92)	0.002	0.82 (0.70-0.95)	0.010
Dobutamine	1.11 (0.99-1.25)	0.074	0.98 (0.85-1.13)	0.744
Norepinephrine	1.43 (1.27-1.61)	<0.001	1.29 (1.13-1.48)	<0.001
Red blood cell transfusion	1.36 (1.20-1.53)	<0.001	1.11 (0.97-1.28)	0.133
Carperitide use	1.43 (1.17-1.76)	0.001	1.04 (0.82-1.32)	0.736

RRT, renal replacement therapy; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 3-4. Odds ratio for outcomes according to the dose of carperitide

	RRT by day21		Death	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Non-carperitide	1.00 (-)	-	1.00 (-)	-
Low-dose	0.96 (0.61-1.50)	0.849	0.74 (0.45-1.21)	0.231
High-dose	1.56 (1.26-1.93)	<0.001	1.13 (0.88-1.44)	0.336

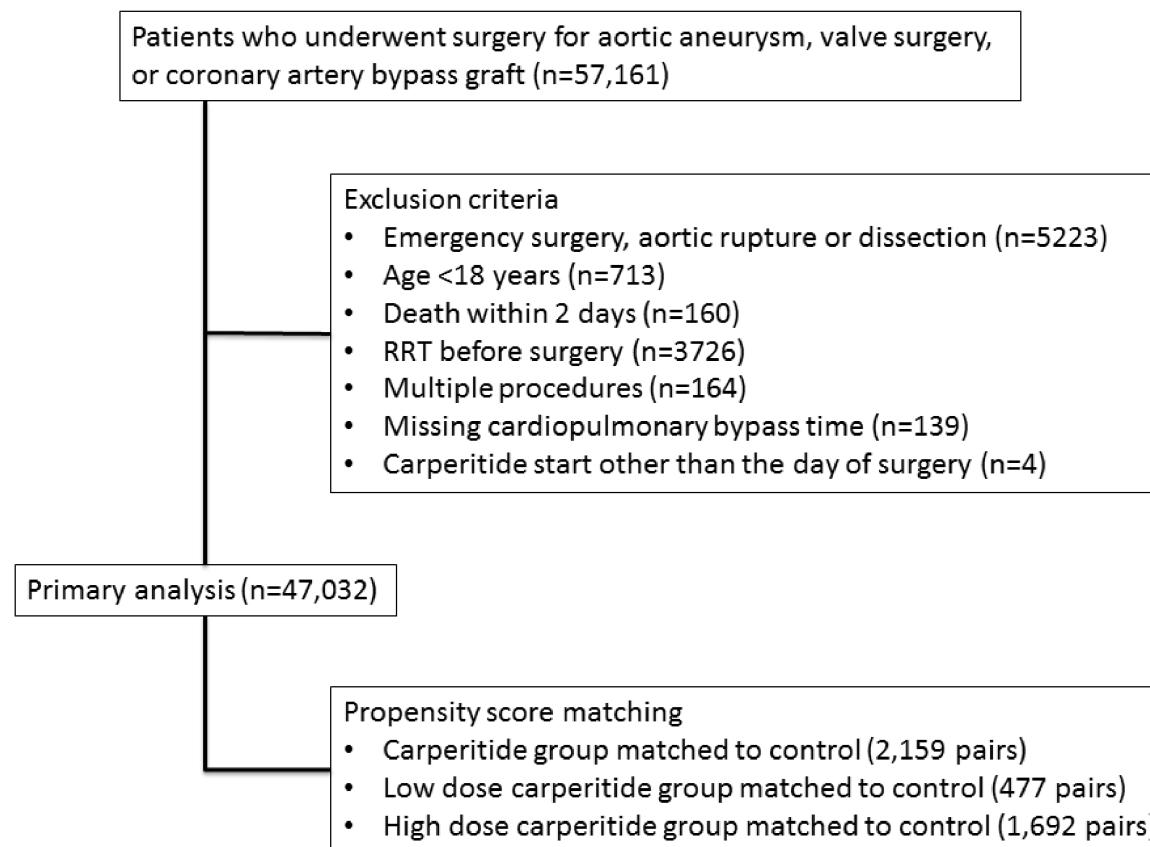
RRT, renal replacement therapy; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 3-5. Propensity score matching analysis according to the dose of carperitide

	Low dose cohort			High dose cohort		
	Non-carperitide	Low dose carperitide	P	Non-carperitide	High dose carperitide	P
	477	477		1692	1692	
RRT by day 21	27 (5.7)	28 (5.9)	0.890	99 (5.9)	166 (9.8)	<0.001
Death	24 (5.0)	20 (4.2)	0.537	85 (5.0)	102 (6.0)	0.201

RRT, renal replacement therapy.

Figure 3-1: Flow chart of study patients



研究④：集中治療室入室患者の Body Mass Index (BMI)と死亡率の関係

研究期間中 615,064 名の患者が ICU へ入室した。これらの患者のうち、身長あるいは体重のデータが欠損であった患者 ($n=280,461$)、 $BMI < 7.5 \text{ kg/m}^2$ または $BMI > 75\text{kg/m}^2$ という外れ値を示した患者($n=365$)を除いた 334,238 名が解析対象となった。

Table 4-1 に解析対象患者と除外患者の比較を示す。除外された患者は手術患者及び悪性疾患が少なく、JCS-III の患者が多かった。ICU 死亡及び院内死亡は除外された患者で高かった。

334,238 名中、23.3%の患者が ICU 入室 2 日以内に人工呼吸を受けた。人工呼吸患者の BMI の中央値は 22.4 kg/m^2 (四分位範囲 $20.1-24.9 \text{ kg/m}^2$) であり、非人工呼吸患者では 22.2 kg/m^2 (IQR $19.7-24.8 \text{ kg/m}^2$) であった。Table 4-2 に人工呼吸患者および非人工呼吸患者の各 BMI カテゴリーにおける患者背景を示す。非人工呼吸患者と比較して人工呼吸患者は悪性疾患が少なく ($P<0.001$)、敗血症($P<0.001$)、肺炎($P<0.001$),JCS-III ($P<0.001$)が多かった。また、ICU 入室 2 日以内に治療や手技を受けている割合が高かった。人工呼吸患者は非人工呼吸患者と比較して ICU 入室 2 日以内に手技や治療を受けている

割合が高かった。BMI カテゴリー間では人工呼吸患者及び非人工呼吸患者ともに BMI が高いカテゴリーで年齢が若く、悪性疾患が少なく、肺塞栓症が多かつた。非人工呼吸患者においては BMI カテゴリー間で ICU 入室 2 日以内に ECMO を受けた患者は有意差を認めなかつたが、人工呼吸患者においては BMI カテゴリーが上がるとともに増加していた。

Table 4-3 に未調整のアウトカムを示す。ICU 及び院内死亡は人工呼吸患者及び非人工呼吸患者とともに underweight 群で最も高く overweight 群で最も低かった。非人工呼吸患者において、ICU 滞在期間及は BMI カテゴリーによつて有意差を認めなかつたが、人工呼吸患者における ICU 滞在期間及は obese 群で長かつた。

Table 4-4 に人工呼吸患者及び非人工呼吸患者における院内死亡に関する restricted cubic spline ロジスティック回帰分析の結果を示す。人工呼吸の有無に関わらず、交絡因子を調整後、BMI と院内死亡には統計学的に有意かつ非線形性の関係を認めた。

Figure 4-1 および 4-2 に BMI と院内死亡の用量反応曲線を示す。非人工呼吸患者における restricted cubic spline curve は BMI と院内死亡の逆 J 字型の

関係を示した。死亡率は BMI 24 kg/m^2 付近で最も低く、BMI が高くても低くて
も死亡のオッズは上昇していた。(Figure 4-1). 人工呼吸患者においては BMI 23
 kg/m^2 をリファレンスとして高い BMI で有意に死亡のオッズが低かった。
(Figure 4-2)

Table 4-1 Comparison of parameters for excluded and included patients

n	Excluded	Included	Total	P
	280826	334238	615064	
Age (years), median (IQR)	70 (60-78)	70 (60-78)	70 (60-78)	<0.001
Age (years), mean (Standard Deviation)	67.4 (14.7)	67.7 (14.2)	67.6 (14.5)	<0.001
Male %	60.2	60.9	60.6	<0.001
Surgical %	51.8	57.6	55.0	<0.001
Academic %	24.8	26.9	25.9	<0.001
Malignancy %	28.5	32.1	30.5	<0.001
Sepsis %	4.9	4.7	4.8	<0.001
Pneumonia %	6.2	5.9	6.0	<0.001
Chronic Obstructive Pulmonary Disease %	4.9	6.1	5.6	<0.001
Pulmonary embolism %	0.8	0.9	0.9	<0.001
Acute myocardial infarction %	8.6	8.0	8.3	<0.001
Stroke %	12.1	10.9	11.5	<0.001
Japan Coma Scale				<0.001
0 (alert) %	82.5	85.1	83.9	
1-digit (awake without any stimuli) %	7.5	8.0	7.8	
2-digit (aroused by some stimuli) %	3.5	3.0	3.2	
3-digit (coma) %	6.4	3.9	5.0	
Procedures started by the next day of ICU admission				
Mechanical ventilation %	25.5	23.3	24.3	<0.001
Transfusion (fresh frozen plasma / platelet concentration) %	5.8	6.7	6.3	<0.001
Plasma exchange %	0.2	0.1	0.2	<0.001
Catecholamine %	38.1	36.4	37.2	<0.001
Renal replacement therapy %	5.5	5.1	5.3	<0.001
Intraaortic balloon pump %	3.8	3.9	3.9	0.623
Extracorporeal membrane oxygenation %	0.6	0.4	0.5	<0.001
In-hospital outcomes				
Intensive Care Unit death %	6.4	3.5	4.8	<0.001
Hospital death %	12.0	8.4	10.0	<0.001
Intensive Care Unit Length-of-Stay (days) median (IQR)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	<0.001
Hospital Length-of-Stay (days) median (IQR)	23 (14-38)	21 (14-36)	22 (14-37)	<0.001

IQR, interquartile range.

Table 4-2 Baseline characteristics

N	Non-ventilated group						Mechanically ventilated group						P	
	BMI category						BMI category							
	-18.5	18.5-22.9	23.0-24.9	25.0-29.9	30-	All	-18.5	18.5-22.9	23.0-24.9	25.0-29.9	30-	All		
32947	111494	49988	51443	10432	256304	12311	33581	14000	14635	3407	77934			
Age (years) median (Inter-Quartile Range)	75(66-82)	73(64-80)	72(64-78)	70(61-77)	63(49-74)	72(63-79)	74(63-81)	71(62-79)	71(62-77)	69(60-76)	63(50-73)	71(62-78)	<0.001	
Age (years) mean (Standard Deviation)	70.5(16.3)	68.1(14.6)	67.4(12.9)	65.8(13.0)	60.0(15.1)	67.5(14.4)	70.6(15.3)	69.1(13.5)	68.6(12.3)	67.1(12.7)	61.3(15.0)	68.5(13.7)	<0.001	
Male %	46.9	58.3	67.9	66.7	54.9	60.3	52.4	62.4	69.7	67.4	57.1	62.8	<0.001	
Surgical %	52.0	58.0	58.0	56.8	51.4	56.7	49.6	61.4	64.9	65.3	56.9	60.7	<0.001	
Academic %	23.3	25.0	25.0	24.4	24.9	24.6	31.0	34.7	35.7	34.4	33.5	34.2	<0.001	
ICU Volume (Inter-Quartile Range)	1352	1381	1407	1407	1407	1388	1386	1458	1458	1458	1458	1448		
	(931-2129)	(970-2108)	(970-2129)	(988-2211)	(1016-2211)	(970-2129)	(960-2029)	(1013-2215)	(1018-2211)	(1013-2211)	(1002-2227)	(1012-2211)	<0.001	
Malignancy %	36.3	37.2	35.3	32.7	26.3	35.4	25.7	22.7	20.0	17.4	15.3	21.4	<0.001	
Sepsis %	5.2	3.2	2.7	2.6	3.2	3.2	13.3	9.4	8.2	8.1	10.4	9.6	<0.001	
Pneumonia %	8.0	4.3	3.3	3.0	3.3	4.3	16.6	10.8	9.2	8.6	11.2	11.0	<0.001	
Chronic obstructive pulmonary disease %	7.9	5.7	5.2	5.3	5.8	5.8	10.2	6.4	5.9	6.2	7.7	6.9	<0.001	
Pulmonary Embolism %	0.7	0.8	0.9	1.2	1.7	0.9	0.8	0.8	1.1	1.0	2.0	0.9	0.743	
Acute Myocardial Infarction %	4.9	7.5	10.2	11.1	11.3	8.6	4.1	5.7	7.1	7.0	6.5	6.0	<0.001	
Stroke %	11.2	11.1	10.7	10.6	11.3	10.9	9.3	11.3	11.3	11.5	10.7	11.0	0.508	
Japan Coma Score at admission														
Japan Coma Scale 0 (alert) %	79.7	86.5	89.3	89.9	88.6	87.0	72.5	79.1	81.8	81.8	79.1	79.0	<0.001	
Japan Coma Scale 1-digit (awake without any stimuli) %	12.3	8.6	7.0	6.6	7.1	8.3	9.6	7.3	6.3	6.2	7.1	7.3	<0.001	
Japan Coma Scale 2-digit (aroused by some stimuli) %	4.4	2.8	2.3	2.1	2.5	2.8	4.8	3.7	3.0	3.3	3.8	3.7	<0.001	
Japan Coma Scale 3-digit (coma) %	3.6	2.1	1.5	1.4	1.7	2.0	13.2	9.9	8.8	8.7	10.0	10.0	<0.001	

Procedure 24hour within ICU admission

Central catheter %	8.7	7.0	6.7	6.7	7.3	7.1	28.0	24.2	22.3	22.8	25.2	24.2	0.001
Transfusion (fresh frozen plasma / platelet concentration) %	2.3	2.4	2.2	2.1	1.9	2.3	17.1	21.4	23.0	22.6	19.4	21.1	<0.001
Plasma exchange %	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	0.2	0.2	0.4	0.2	<0.001
Catecholamine %	26.8	26.5	26.8	26.5	23.8	26.5	66.3	69.0	71.4	70.9	65.0	69.2	<0.001
Renal replacement therapy %	4.4	3.5	2.8	2.7	3.3	3.3	11.6	11.6	10.4	10.5	12.2	11.2	<0.001
Intraaortic balloon pump %	1.1	1.7	2.3	2.4	2.2	1.9	5.0	9.6	13.0	13.4	12.2	10.3	<0.001
Extracorporeal membrane oxygenation %	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.7	1.4	1.8	1.9	2.1	1.5	<0.001

P values represent the probability of difference between non-ventilated and ventilated patients. BMI, body mass index; ICU, intensive care unit.

Table 4-3 In-hospital outcomes

n	Non-ventilated group						Mechanically ventilated group						P	
	BMI category						BMI category							
	-18.5	18.5-22.9	23.0-24.9	25.0-29.9	30-	All	-18.5	18.5-22.9	23.0-24.9	25.0-29.9	30-	All		
	32947	111494	49988	51443	10432	256304	12311	33581	14000	14635	3407	77934		
ICU Length of Stay, (days) median (IQR)	1(1-3)	1(1-3)	1(1-3)	1(1-3)	1(1-3)	1(1-3)	4(2-9)	4(2-8)	4(2-7)	4(2-8)	5(2-10)	4(2-8)	<0.001	
Hospital Length of Stay, (days) median (IQR)	23(14-40)	20(13-33)	18(12-30)	18(12-29)	18(12-30)	19(13-32)	37(22-64)	31(21-52)	29(20-48)	28(20-47)	30(20-50)	31(20-52)	<0.001	
ICU mortality %	3.2	1.6	1.3	1.2	1.4	1.7	13.2	9.5	8.5	8.1	9.1	9.7	<0.001	
Hospital mortality %	10.4	5.0	3.6	3.3	3.6	5.0	28.8	19.3	16.6	15.4	17.0	19.5	<0.001	

P values represent the probability of difference between non-ventilated and ventilated patients. IQR interquartile range; ICU, intensive care unit; BMI, body mass index.

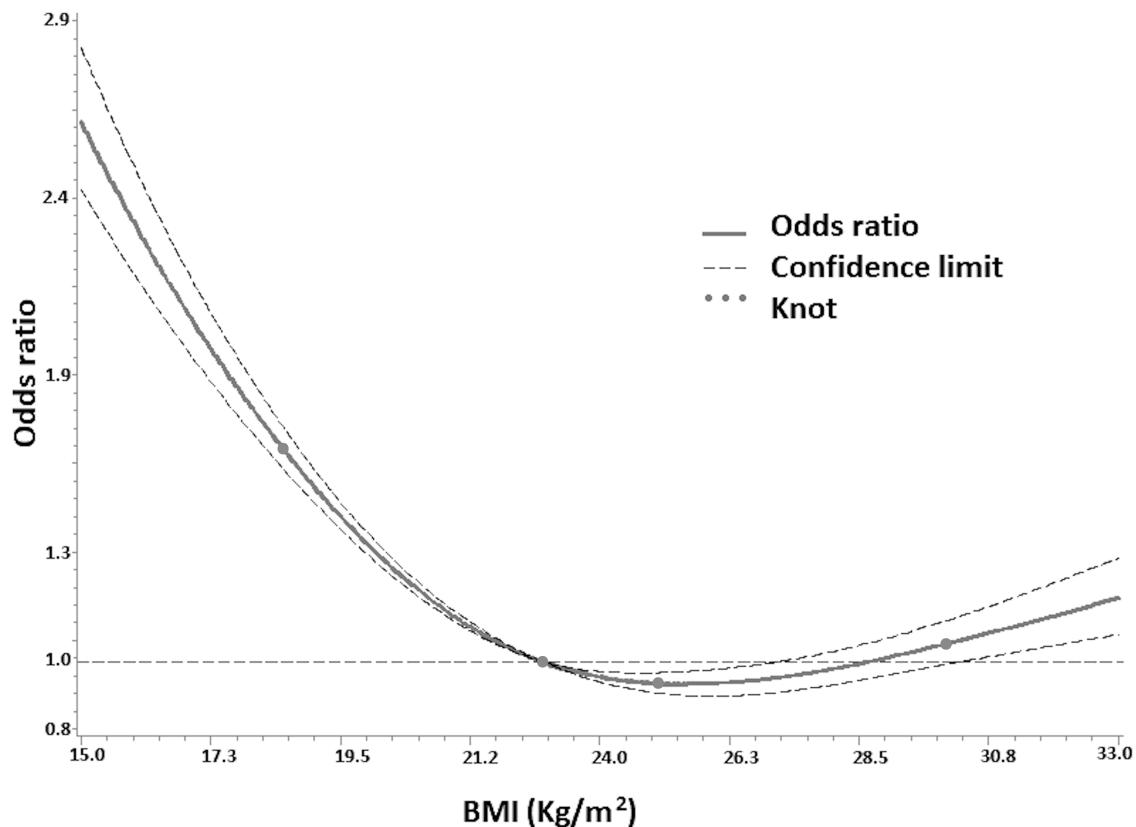
Table 4-4 Restricted cubic spline logistic regression analyses of in-hospital mortality in groups with and without ventilation

	Non-ventilated group			Mechanically ventilated group		
	Odds ratio	95% confidence interval	P	Odds ratio	95% confidence interval	P
Academic hospital	0.71	(0.62-0.81)	<0.001	0.94	(0.84-1.04)	0.217
Hospital volume	0.93	(0.87-0.99)	0.016	0.91	(0.86-0.95)	<0.001
Age by 10 years	1.26	(1.23-1.28)	<0.001	1.42	(1.38-1.46)	<0.001
Sex	0.94	(0.89-0.98)	0.004	0.82	(0.79-0.86)	<0.001
Surgical	0.17	(0.16-0.19)	<0.001	0.25	(0.23-0.28)	<0.001
Malignancy	1.95	(1.80-2.11)	<0.001	2.30	(2.13-2.47)	<0.001
Sepsis	3.01	(2.77-3.28)	<0.001	5.29	(4.86-5.75)	<0.001
Pneumonia	1.27	(1.18-1.38)	<0.001	2.84	(2.65-3.05)	0.383
Chronic obstructive pulmonary disease	0.74	(0.68-0.81)	<0.001	0.96	(0.88-1.05)	<0.001
Pulmonary embolism	1.43	(1.16-1.76)	<0.001	1.59	(1.32-1.91)	<0.001
Acute myocardial infarction	0.93	(0.84-1.02)	0.107	0.87	(0.80-0.95)	0.003
Stroke	2.12	(1.93-2.32)	<0.001	1.48	(1.34-1.62)	<0.001
Japan Coma Scale 1-digit	1.19	(1.08-1.31)	<0.001	1.53	(1.42-1.66)	<0.001
Japan Coma Scale 2-digit	1.32	(1.17-1.47)	<0.001	2.05	(1.85-2.27)	<0.001
Japan Coma Scale 3-digit	3.12	(2.81-3.46)	<0.001	5.66	(5.01-6.40)	<0.001
Transfusion (fresh frozen plasma / platelet concentration)	1.42	(1.30-1.56)	<0.001	2.69	(2.40-3.01)	<0.001
Plasma exchange	3.18	(2.18-4.63)	<0.001	6.54	(4.42-9.69)	<0.001
Catecholamine	2.07	(1.93-2.22)	<0.001	1.72	(1.62-1.82)	<0.001
Renal replacement therapy	2.98	(2.78-3.19)	<0.001	3.15	(2.88-3.45)	<0.001
Intraaortic balloon pump	0.78	(0.71-0.87)	<0.001	1.45	(1.26-1.67)	<0.001

Extracorporeal membrane oxygenation	4.33 (3.53-5.31)	<0.001	13.98 (9.30- 21.02)	<0.001
Overall association	3 d.f.	$\chi^2=245.7$	<0.001	3 d.f.
Non linear association	2 d.f.	$\chi^2=244.6$	<0.001	2 d.f.

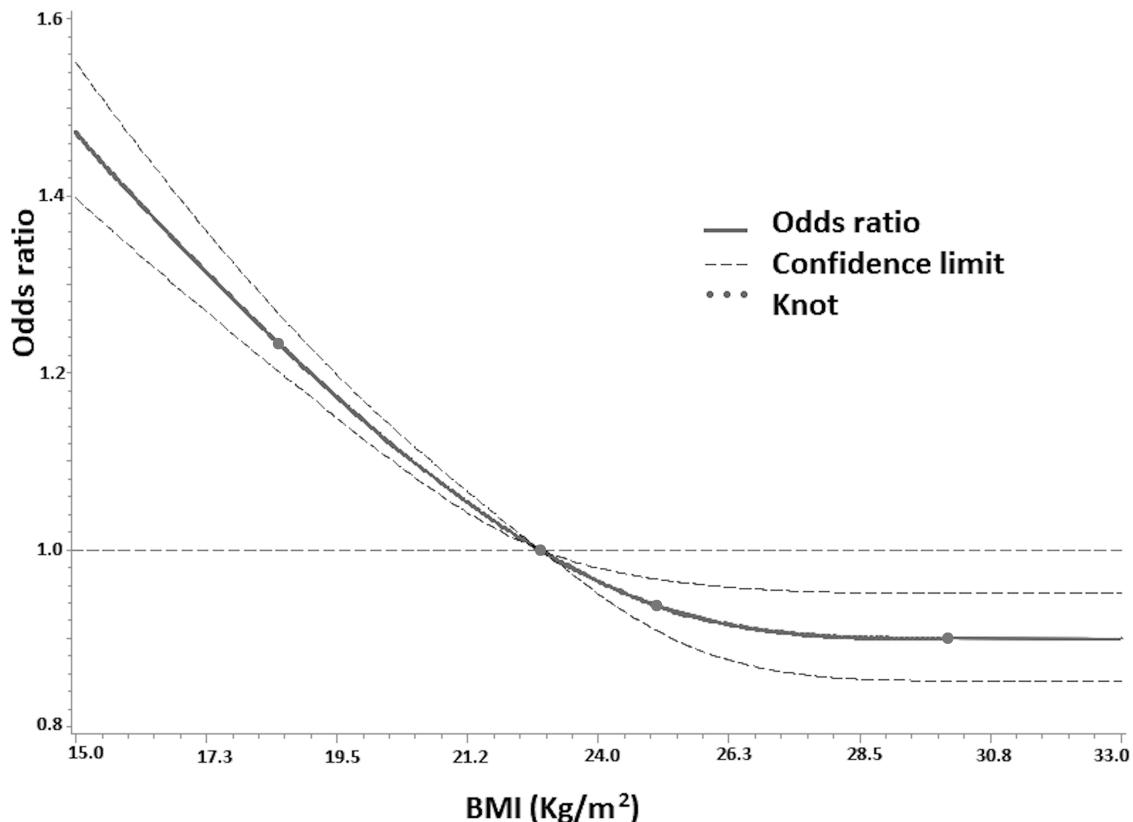
d.f., degrees of freedom.

Figure 4-1. Adjusted dose-response relationship between body mass index (BMI) (kg/m^2) and in-hospital mortality in the non-ventilated group



The dose-response relationship is presented using a restricted cubic spline curve with three knots (BMI 18.5, 23.0, 25.0 and 30.0 kg/m^2). Estimate with a 95% confidence interval with reference to a BMI of 23 kg/m^2 are shown.

Figure 4-2. Adjusted dose-response relationship between body mass index (BMI) (kg/m^2) and in-hospital mortality in the mechanically ventilated group



The dose-response relationship is presented using a restricted cubic spline curve with three knots (BMI 18.5, 23.0, 25.0 and 30.0 kg/m^2). Estimate with a 95% confidence interval with reference to a BMI of 23 kg/m^2 are shown.

VII. 考察

各研究の考察を述べた後に、DPC データを集中治療領域での臨床疫学研究に利用する利点・欠点について考察する。

研究①：重症敗血症患者に対するストレス潰瘍予防の効果

本研究では重症敗血症患者における内視鏡的止血を要する上部消化管出血の発生割合は 0.6% であり、2 日以内のストレス潰瘍予防の投与は 30 日以内の内視鏡的止血を要する上部消化管出血、30 日以内の死亡、*Clostridium difficile* 感染と関連しなかった。一方、2 日以内のストレス潰瘍予防の投与は院内肺炎の増加と関連していた。

本研究の結果はプラセボと比較してストレス潰瘍予防投与が上部消化管出血のリスクが低減するという過去のメタ解析^{100,101} の結果と異なる。その理由として、メタ解析に組入れられたいずれの研究も重症敗血症が対象となっていないことが挙げられる。さらに、メタ解析に組入れられた研究の大部分は集中治療が大きく発展した 2000 年¹⁰² 以前に行われた研究である。これらの研究で行われている重症患者に対する管理は現在の診療と異なる。もう一つの理由と

して、上部消化管出血の定義の違いが挙げられる。本研究における定義は内視鏡的止血を要する上部消化管出血であり、薬剤投与のみで治療されるより軽症な上部消化管出血は含まれていない。本研究では軽症な上部消化管出血に対するストレス潰瘍予防効果は検討できない。

ストレス潰瘍予防が院内肺炎のリスクを上昇させるかどうかは議論の余地がある。以前のメタ解析^{100,101}においては、ストレス潰瘍予防は院内肺炎のリスクを上昇させなかった。しかしながら、メタ解析に組入れられた患者数は1000人程度であり、著者はサンプルサイズが不充分であることに言及している¹⁰⁰。本研究では31,302名の患者が解析対象となっており、患者数は十分であると考えられる。

ストレス潰瘍予防が *Clostridium difficile* 感染のリスクを増加させるかどうかについても現在まで明らかになっていない^{103,104}。本研究においてストレス潰瘍予防は *Clostridium difficile* 感染と関連していなかった。理論的には胃酸の抑制によってより多くの vegetative organisms が大腸へ到達する。しかしながら、*Clostridium difficile* の芽胞は酸に抵抗性があり、通常の胃内の pH レベルでは生存可能である¹⁰⁵。

本研究においてストレス潰瘍予防は内視鏡的止血を要する上部消化管出血を減少させず、院内肺炎を増加させた。ストレス潰瘍予防は上部消化管出血のリスクのない患者に対して使用すべきでない²¹というコンセンサスを支持する結果であるといえる。

サブグループ解析の結果、人工呼吸を受けた患者、腎代替療法を受けた患者、血管収縮薬あるいは強心薬の投与を受けた患者、2臓器以上の臓器障害を呈した患者、ICUへ入室した患者においてストレス潰瘍予防は死亡のリスク低減と関連した。しかしながら、これらのサブグループにおいて感染に関するアウトカムについては統計学的に有意な交互作用を認めなかつた。これらのサブグループにおけるストレス潰瘍予防の死亡リスク低下効果は軽症の上部消化管出血のリスクを低下させることによって得られているのかもしれない。しかしながら、これらの介入を受けていない患者や重症度の低い患者においては30日死亡を低下させることなく院内肺炎が増加しているサブグループがある。これらの結果を勘案すると、ストレス潰瘍予防の適応には注意が必要である。どのような患者が実際にストレス潰瘍予防の恩恵を受けるのかについて、さらなる研究が必要である。

本研究にはいくつかの強みがある。本研究は現実的な状況の中で行われた診療に基づくデザインである。また、研究に用いたデータベースは日本における急性期病床へ入院する患者のおよそ 50%を母集団とし、非常に大規模である。一方、本研究にはいくつかの限界もある。第一に上部消化管出血を生じた患者の割合を過小評価している可能性がある。なぜなら、本研究におけるアウトカムは内視鏡的止血を要した上部消化管出血としたからである。第二に、DPC データベースは重症度スコアや感染部位などの臨床情報が含まれない。しかしながら、臓器不全を来たした臓器数、腎代替療法や人工呼吸といった治療介入は重症度スコアの代替になると考えられる。死亡率は実際に臓器不全を来たした臓器数と関連していた(Table 1-12)。第三に、他の施設から院内感染によって搬送された患者は重症敗血症による入院として組入れられている。第四に、人工呼吸を受けている患者は日本においてはしばしば一般病棟で管理される^{106,107}ため、本研究の結果は人工呼吸管理が必ず集中治療室や手術室内に限られる国への一般可能性は低いかもしない。最後に、選択バイアスを減少させるためにプロペンシティ・スコア・マッチングを行ったが、ストレス潰瘍予防の禁忌等は DPC データベースからは分からぬ。

研究②：小児人工呼吸患者に対するプロポフォール長期投与の影響

本研究では小児人工呼吸患者に対するプロポフォール長期投与はミダゾラム投与と比較して人工呼吸からの離脱率が高かった。一方、死亡率には有意差を認めなかつた。

プロポフォール注入症候群が Bray ら³³によって初めて報告されて以来、症例報告³⁴⁻³⁸および症例集積研究^{33,42,43}が報告されている。しかしながらこれまでプロポフォール投与と他の鎮静薬の比較はほとんど行われていない。1999 年に行われた多施設前向き無作為化比較試験では、小児集中治療室において人工呼吸を受けた患者に対する 1% プロポフォール製剤及び 2% プロポフォール製剤と他の鎮静薬を比較した。結果は医学雑誌に出版されておらず、FDA への報告のみであるものの、28 日死亡率はプロポフォール投与群で 9%、他の鎮静薬投与群で 4% であり有意差を認めなかつた^{45,46,108}。しかしながら、死亡率は主要評価項目ではなく、死亡症例の半数は単一施設からの報告であった^{45,46,108}。また、小児集中治療室入室患者に対するプロポフォールと他の鎮静薬を比較した後ろ向きコホート研究ではプロポフォール投与は死亡率の増加と関連しなかつた⁴⁴。しかし、この研究では重要な交絡因子の調整が行われていなかつた。これまでの

研究から臨床的に有用な結論を導き出すことは難しいと考えられる。本研究においてはプロペンシティ・スコア・マッチングを行い、可能な限りの背景因子の調整を行った上で、プロポフォールは 30 日死亡と有意な関連を認めなかった。

Lonardo ら³² は成人人工呼吸患者に対してプロポフォールはミダゾラムあるいはロラゼパムと比較して死亡率を低下させたことを報告した。一方、本研究においてはプロポフォール投与による死亡率低下効果を認めなかった。先行研究と本研究の結果の違いは、プロポフォール注入症候群の死亡リスクが年齢によって異なることで説明できる可能性がある。プロポフォール注入症候群による死亡率は 18 歳以下で 19 歳以上よりも高いことが報告されている¹⁰⁹。プロポフォールによって管理されている人工呼吸患者は投与を中止することでプロポフォールの血中濃度が速やかに下がり、患者の評価や人工呼吸からの離脱が促進される。プロポフォール注入症候群による高い死亡率によってプロポフォールの死亡率低下効果が相殺されているかもしれない。プロポフォール長期投与群ではミダゾラム群と比較して人工呼吸器からの離脱率が高いという本研究の競合リスク分析の結果からも上記の機序は支持されると考えられる。プロポフォール長期投与群における人工呼吸器からの速やかな離脱によって人工呼

吸器関連肺炎や肺傷害の割合が低下した可能性が考えられる。一方、本研究においてはプロペンシティ・スコア・マッチングを行っており、可能な限りバイアスを取り除く努力をしているが、人工呼吸期間が長くならないことが見込まれている患者に対してプロポフオールが選択されているという選択バイアスの結果である可能性も否定できない。

本研究の結果は今後の研究やプラクティスに示唆を与えるかもしれません。プロポフオールはその臨床的な有用性にも関わらず、小児人工呼吸患者における主要な鎮静薬として広く使用されている薬剤ではない^{32,40}。プロポフオールは小児人工呼吸患者の鎮静薬として選択肢の一つになるかもしれない。しかしながら、プロポフオール注入症候群は高い死亡率が報告されており、本研究の結果を臨床に適用するには注意が必要である。本研究の結果が将来プロポフオールとミダゾラムを比較する無作為化比較試験につながる事を期待したい。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に後ろ向き観察研究であり、因果を推測することは難しい。第二に DPC データベースからは鎮静薬をどのように投与したのかは知り得ない。手技のために一時的に使用したのみで、持続投与をされていないかもしれない。プロポフオール群には持続的な鎮静が不要な軽

症患者が含まれていたかもしれない。第三に DPC データベースには詳細な臨床情報は含まれない。従って、患者が横紋筋融解症、高脂血症、心電図変化、他の要因で説明のつかないアシドーシスなどのプロポフォール注入症候群の兆候を示したかどうかは不明である。第四に患者が自発覚醒試験や自発呼吸試験といった抜管前の評価を行ったかどうかも不明である。第五に PRISM, PIM, or PELOD といった小児集中治療患者の重症度スコアはデータベースからはわからない。しかし、重症度の代理として本研究ではいくつかの項目について調整を行っている。最後に本研究においてプロポフォール及びミダゾラムの両薬剤を使用した患者を除外した。プロポフォールからミダゾラムへ変更する理由のあつた患者も除外されており、結果にバイアスを生じている可能性がある。

研究③：心血管手術におけるカルペリチド投与と術後急性腎傷害との関連

心血管手術を受けた 47,032 名を対象とした本研究において、カルペリチドの使用は 21 日以内の腎代替療法と関連があったが、院内死亡とは関連しなかつた。カルペリチドの投与量を考慮に入れた場合、高用量のみが腎代替療法を受けることと関連していた。

本研究の結果は以前の無作為化比較試験^{57-60,110-114}の結果およびメタ解析の結果^{61,62}と異なる。しかしながら無作為化比較試験の大部分は単施設からの報告であり、サンプルサイズは小さい。さらに、メタ解析において、ファンネル・プロットは出版バイアスの存在を示唆している⁶²。実際、別のメタ解析では心房性ナトリウム利尿ペプチドは透析の必要性、死亡、無透析生存と関連しなかった¹¹⁵。先行研究と比べて、本研究は全国の入院患者を含む大規模データを利用しており、実臨床を反映していると考えられる。

本研究の結果が先行研究の結果と異なる理由として評価したアウトカムの違いが挙げられる。先行研究では h-ANP の利点として血清クレアチニン^{58,114,116}、尿量^{57,113,114,116,117}、推算糸球体濾過量¹¹⁸、フロセミドの必要性^{57,112}等の代替アウトカムを評価していた。これらの代替アウトカムに対する利点は腎代替療法の必要性を減らす事につながらない可能性がある。これらの代替アウトカムを評価する上で最も重要な問題は、急性腎傷害を予測する妥当な生理学的指標はこれまで報告されていないという点である¹¹⁵。腎代替療法の必要性及び死亡という患者にとって重要なアウトカムを評価しているという点は本研究における強みであると言える。もう一つの理由として、カルペリチドの投与量

の違いが挙げられる。無作為化比較試験に参加した患者は厳格に時間あたりの投与量が規定されている一方、本研究の対象患者は投与量がばらついている可能性がある。低用量群であっても一部の患者は時間あたりの用量が多かったかもしれない。

先行研究において、ナトリウム利尿ペプチドの一つである脳性ナトリウム利尿ペプチドとして知られるネシリチドの低用量投与は急性非代償性心不全患者に対して腎機能予後と関連を認めなかった¹¹⁹。別の研究において高用量ネシリチドは急性非代償性心不全患者において腎機能の悪化と関連していた¹²⁰。ネシリチドと同じレセプターに結合するカルペリチド¹²¹は高用量投与で腎機能の悪化と関連するかもしれない。これらの先行研究の結果はカルペリチドの高用量投与が術後 21 日以内の腎代替療法の増加と関連したという本研究の結果と一致する。さらに、先行研究同様、本研究においても低用量カルペリチドは腎代替療法のリスクとならなかった。

強固なエビデンスがないにも関わらず、カルペリチドは日本において広く使用されている¹²²。しかしながら、心血管手術を受ける患者において急性腎障害の予防目的に高用量のカルペリチドを投与することは腎機能を悪化させ

るかもしれない。我々は本研究の結果が患者にとって有用なアウトカムを検討する将来の多施設研究の礎となる事を期待している。

本研究にはいくつかの限界が存在する。第一に、診療報酬請求データは術前の腎機能や、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score、Society of Thoracic Surgeons (STS) score といった重症度などの臨床情報が含まれない。慢性腎不全やその他の併存疾患、手術当日に受けたいくつの治療を調整しているが、カルペリチド投与を受けた患者は腎機能が低いあるいは重症度が高いなどの交絡が残っているかもしれない。第二に、DPC データベースには超低温循環停止を行っているかどうかの情報がない。しかし超低温循環停止が AKI の発症と関連しているかどうかは不明である^{123,124}。第三に、腎代替療法の適応はデータベースに含まれていない。施設によって腎代替療法導入の基準が異なる可能性がある。第四に、カルペリチドはレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系を抑制することで不整脈や心不全を減少させることが報告されているが、DPC データベースでは血清レニン、アンギオテンシン、アルドステロン濃度はわからない。

研究④：集中治療室入室患者の Body Mass Index (BMI)と死亡率の関係

ICU へ入室した人工呼吸患者において、BMI が高いと死亡率は低いということが非線形回帰曲線によって明らかとなった。非人工呼吸患者における非線形回帰曲線は normal weight と比して underweight および overweight で死亡率が高い逆 J 字型を示した。

我々の調べうる限り、BMI と死亡率の関係を人工呼吸の有無で層別化して検討した報告はない。本研究において、BMI が高いと死亡率が低いという関係は人工呼吸患者にのみ認められたということは注目すべき点である。BMI と死亡との関係を人工呼吸患者において検討した先行研究⁷⁸⁻⁸²における結果は一貫していない。これらの結果は解釈に注意を要する。

非肥満患者と病的肥満患者の比較においては同程度の死亡率が報告されている⁸⁰。しかし、overweight および軽度の obese 群は除外されており⁶⁹、本研究とは比較できない。別の報告では⁷⁸、underweight 群は normal weight にまとめられている。ICU において underweight は normal weight と比較して高い死亡率が報告されており^{77,125-130}、これらの患者を一つのカテゴリーにしてしまうと結果が歪められてしまうかもしれない。また、807 名の患者を対象とした研

究では⁸¹、BMI と死亡率の関係を検討するにはサンプルサイズが小さいかもしれません。これらの先行研究^{78,79,81,82}では対象患者を急性肺障害もしくは急性呼吸窮迫症候群に限定していた。一方、本研究は ICU 全患者を対象としており、これらの先行研究と比較して一般化可能性が高いと考えられる。

人工呼吸患者と非人工呼吸患者において BMI と死亡率の関係が異なる理由がいくつか考えられる。第一に人工呼吸は肺の炎症性サイトカインを上昇させる¹³¹、一方、脂肪組織は抗炎症作用を持つ leptin を始めとするアディポネクチンを分泌する¹³²ことが知られている。肥満患者における高いレベルのアディポネクチンが人工呼吸器関連肺傷害の発症に対して保護的に働いている可能性がある。一方、炎症性メディエーターが上昇する理由のない患者、例えば非人工呼吸器患者、においてはアディポネクチンのレベルが高い事による恩恵がないのかもしれない。第二に肥満患者は疾患の重症度よりも体型的な理由から早期に挿管されてしまう可能性がある^{133,134}。第三に肥満患者に対するケアは正常あるいは痩せている患者と異なるかもしれない。例えば、肥満患者はより注意深く観察されているという報告がある⁷⁵。

本研究において、中心静脈カテーテルを留置された患者の割合は肥満

患者で多かった (Table 4-2)。肥満患者では末梢静脈にカテーテルを留置することが困難であったことが推測される。しかしながら、先行研究ではカテーテル関連血流感染¹³⁵や中心静脈留置困難¹³⁶などの中心静脈による合併症の増加が報告されている。我々の研究ではカテーテル挿入に伴う合併症は同定できないが、中心静脈カテーテル留置の割合が高いことが肥満の利点を減弱させているかもしれない。

ICU 滞在期間および入院期間は肥満患者で長いという結果が得られた。この結果は先行研究の結果と一致する^{82,130,137,138}。先行研究の多くは痩せの患者の死亡率が高いことで一致している^{77,125-130}。痩せの患者群にはより進行した悪性疾患や重症の慢性閉塞性肺疾患を含んでいるかもしれません、これが痩せと死亡の関連に関係している可能性が考えられる。その他の理由としては、痩せの患者は脂肪組織が少ないために高度に異化が亢進した状態に対して許容性が低いことが考えられる¹³²。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に本研究で解析された患者の45%は BMI のデータが欠損しており除外された。BMI のデータが欠損していた患者は欠損していなかった患者と比較して ICU 死亡率及び院内死亡率が高かつ

た(Table 4-1)。除外された患者は解析に含めた患者と比較して悪性疾患が少ない、JCS3 術が多いなど背景が異なり、死亡率も高かった。除外された患者の BMI と死亡の関係が解析対象となった患者のものと異なる場合、結果にバイアスを生じる可能性がある。第二に本研究の死亡率は“obesity paradox”を検討した先行研究と比較して低い^{77,80}。しかしながら、様々なタイプの ICU 患者を含む多施設研究における死亡率は本研究と近い死亡率であった^{139,140}。第三に DPC データベースは Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score¹⁴¹ や Sequential Organ Failure Assessment score¹⁴² といった ICU 患者の重症度の指標として一般的に用いられる指標を含まない。しかし、これらのスコアは肥満患者においては重症度を過大評価するかもしれない。なぜなら、肥満患者は重症度というよりも生理学的に痩せの患者よりも酸素化が悪い¹⁴³ からである。第四に施設によって ICU の特性は異なる。例えば患者と集中治療医数の比¹⁴⁴ や看護師数¹⁴⁵ は患者のアウトカムに影響をあたえることが知られている。しかしながら、本データベースにこれらの情報は含まれていない。最後に本研究は後ろ向き観察研究であり、未測定の交絡因子の影響を取り除くことは難しい。

DPC データを用いて集中治療領域の研究を行う利点と欠点

本研究を通じて、DPC データベースには様々な利点があり集中治療領域の研究を行うにあたり有用であることが言える。第一に DPC データベースに含まれる患者数が多いことである。研究①においては、先行研究のメタ解析においてもサンプルサイズが不充分であった⁶¹。研究②においては、小児人工呼吸患者に対してプロポフォールの使用頻度が低いことが明らかとなった。同じテーマの研究を各施設における後ろ向きのカルテレビューで行う場合に解析に耐える患者数を集めることは難しい。研究③においては先行研究である無作為化比較試験の多くが死亡や腎代替療法ではなく、腎機能の指標として血清クレアチニン値等の代替アウトカムを設定している。研究④においても DPC 病院における ICU 入室全患者が対象であり、サンプル数が多かった。DPC データベースを利用することで本研究を通して十分な患者数を集めることができた。

第二に無作為化が難しい様なテーマの研究が可能である。研究④は、無作為化することのできない研究テーマである。患者数が多く集められるという点と合わせると、このようなテーマにおいて DPC データベースは特に有用性が高いと言えるかもしれない。また、研究②ではプロポフォールを使用する無作為化

比較試験に患者の両親は同意することは見込めない。このような場合においても、既に診療実績がデータベース化している DPC データベースは利用可能であった。第三にデータ収集にかかる時間的コストが無作為化比較試験と比較して低いことが挙げられる。DPC データ調査研究班が提供を受けたデータは csv 形式のファイルである。まずこれをデータベースとしてサーバーへ格納し、このデータベースから研究目的に沿った形で SQL 言語を用いて必要な情報を抽出する。研究者は研究計画書及びデータの抽出計画書を提出し、データの抽出を依頼する。抽出したデータの整形、解析を行い、結果を論文としてまとめる。各研究を通して、計画書を書いてから論文が完成するまでにおよそ 1 年程度であったことから考えると、研究①-③ と同規模の無作為化比較試験と比較して時間的なコストは抑えられていると言える。第四に DPC データベースは入院時併存傷病名と入院後発症疾患名が区別されて記載されている。研究①では入院後の院内肺炎やクロストリジウム腸炎をアウトカムとして設定可能であった。特にクロストリジウム腸炎をアウトカムとした研究は少なく、本研究の強みとなり、Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016¹⁴⁶ にも引用された。第五に DPC データベースには一部の詳細な臨床情報が含まれている。研究②及び④

では身長・体重のデータを利用した。小児を対象とした研究や肥満とアウトカムの関連を検討する研究では身長・体重は重要な要素であり、この情報なくして研究は成立しなかった。第六に死亡をアウトカムとする研究が可能である。集中治療領域の患者は重症度が高く、それ故死亡率も高いためアウトカムとして適当である。本研究においても研究①-④を通して死亡をアウトカムとした。

また、DPC データベースにはいくつかの欠点があった。第一に一部の疾患における重症度などの臨床情報が含まれているものの、今回行った研究における対象疾患では利用できなかった。従って、重症度を人工呼吸や腎代替療法等の治療を行ったことを重症度の代替とした。また、アウトカムに関しても情報が不足していた。研究①では消化管出血はあるものの内視鏡的止血を行っていない患者は同定できなかった。研究②ではプロポフォール注入症候群の症状は不明であった。研究③では Grade の低い急性腎不全は同定できなかった。これらのように直接測定されていない情報が研究に必要な場合も多く、DPC データベースを用いて研究を行う際には消化管出血の代替として内視鏡による止血を、急性腎不全の代替として腎代替療法をアウトカムとするなど、病名だけ

でなく行った処置を組み合わせる等の工夫が必要となる。第二に病院間の転院を追跡することができない。例えば重症化したため転院したが、転院先で死亡した患者は転院元病院では生存退院しており転院先病院では死亡となつている。同一患者にも関わらず別患者として解析対象となつてしまふ。第三に長期予後をアウトカムとした研究はできない。退院後の患者の ADL や生存情報が長期予後をアウトカムとするには必須であるが、これらの情報は DPC データベースからは得られない。

DPC データベースの利点や欠点は必ずしもあらゆる研究アイデアにおいて利点や欠点であるとは言えない。DPC データベースは入院時併存傷病名と入院後発症疾患名が区別されて記載されている事を利点として挙げたものの、これらの病名は最大 4 疾患までしか記載できない。したがって、数多くの疾患有っている、あるいは入院後に数多くの合併症を発症したといった場合、記載される病名に偏りが生じる。印象に残る様な疾患名ほど優先して記載されることが考えられるため、記載されにくい疾患を重要な因子やアウトカムとした研究を行うことは難しい。また、DPC データベースは詳細な臨床情報が記載されているものの、研究②、研究④の身長・体重情報の様に研究対象によって

欠損値の割合が大きく異なる。欠損によるバイアスを極力減らすためには、欠損の割合を減らすような研究計画を立てることが重要である。一方退院後の転帰が追跡できない点を欠点として挙げたが、近年 ICU から退室後長期にわたるアウトカムにも注目が集まっているものの、短期のアウトカムがまだ明らかでない領域も多い。したがって、そのようなリサーチクエスチョンにおいては大きな問題とはならないと考えられる。これらの点から DPC データベースを用いて集中治療領域の研究を行うには、データベースの特徴を知り、適切に研究計画をデザインする必要があると言える。

本研究で明らかとなった DPC データベースの欠点を克服し、質を高めるために、いくつかの解決策が考えられる。第一に現状では重症度などの臨床情報が不完全であった。集中治療領域において重症度スコアとして APACHE II score や SAPS score がしばしば利用される。集中治療室へ入室した患者の重症度としてこれらのスコアを記載するようになれば重症患者の研究が容易となる。また、日本 ICU 患者データベースという日本集中治療学会主導の ICU 患者のレジストリーが 2014 年から稼働している。これらの臨床データとのリンクは DPC の欠点を補う一つの解決策となりうる。第二に病院間の転院を追跡

できないという欠点について、DPC 病院から提出されたデータを匿名化する前に共通の患者 ID を設定することで追跡が可能となるかもしれない。これを行うにあたり、技術的・法的・倫理的问题をクリアする必要がある。NDB 等のレセプトデータベースでは保険者番号・記号、氏名、生年月日等から共通 ID を作成しており技術的には作成可能である。第三に長期予後がわからないという点である。この問題についても他のデータベースとリンクすることで解決できる可能性がある。例えば ADL をアウトカムとしている場合は介護レセプトデータと、死亡をアウトカムとしている場合は人口動態調査死亡小票とリンクすることで長期にわたる追跡も可能となる。

VII. 結語

本研究では DPC データベースを用いて集中治療領域におけるいくつかの臨床上の疑問を解決するための臨床疫学研究を行った。DPC データベースは、その利点・欠点等の特徴を理解することで、集中治療領域における臨床疫学研究へ利用可能であると考えられた。外部データベースとのリンクを行うことでさらに有用なデータベースになるとと考えられた。

研究①：重症敗血症患者に対するストレス潰瘍予防の効果

重症敗血症患者における 30 日以内の内視鏡的止血術を要する上部消化管出血は稀であった。これらの患者に対するストレス潰瘍予防は 30 日以内の内視鏡的止血術を要する上部消化管出血、30 日以内の死亡、*Clostridium difficile* 感染を減少させない一方、院内肺炎は増加した。重症敗血症患者に対するストレス潰瘍予防のルーチン投与は不要であると考えられる。

研究②：小児人工呼吸患者に対するプロポフォール長期投与の影響

本研究では、小児人工呼吸患者においてプロポフォール長期投与を受けた患者

はミダゾラム投与を受けた患者と比較して人工呼吸からの離脱率が高かった。

一方死亡率は両群で有意差を認めなかった。小児人工呼吸患者に対するプロポフォールの安全性及び有効性に関して、本研究の限界を克服するさらなる研究を行うことが望ましいと考えられる。

研究③：心血管手術におけるカルペリチド投与と術後急性腎傷害との関連

心血管手術を受けた患者においてカルペリチドは腎代替療法の増加と関連があった。心血管手術を受ける患者に対するカルペリチド使用には注意が必要であることが示唆される。

研究④：集中治療室入室患者の Body Mass Index (BMI) と死亡率の関係

人工呼吸患者において高い BMI は低い死亡率と関連していたが、この関連は非人工呼吸患者では restricted cubic spline curve は逆 J 字型を示した。痩せの患者はどちらの群でも高い死亡率と関連していた。これらの結果は“obesity paradox”の機序として人工呼吸が必要な状態であることが関係していることを示唆する。

VIII. 謝辞

本研究を遂行し、論文をまとめるにあたり多くの時間を割き直接のご指導を賜った東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学教室の康永秀生教授に深謝します。また、DPC データの抽出や解析についてのアドバイスを頂いた同松居宏樹助教に御礼を申し上げます。最後に、様々な議論にお付き合い頂いた東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻及び臨床疫学・経済学教室の皆様に感謝申し上げます。

IX. 参考文献

1. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Methods to adjust for bias and confounding in critical care health services research involving observational data. *J Crit Care* 2006;21:1-7.
2. Twardowski ZJ, Misra M, Singh AK. Con: Randomized controlled trials (RCT) have failed in the study of dialysis methods. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:826-32; discussion 32.
3. Singh AK, Kari JA, Twardowski ZJ, Misra M. Pro: The value of randomized controlled studies in dialysis methods. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:834-5; discussion 5-6.
4. Garland A, Gershengorn HB, Marrie RA, Reider N, Wilcox ME. A Practical, Global Perspective on Using Administrative Data to Conduct Intensive Care Unit Research. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1373-86.
5. Hideo Y. Clinicoepidemiological Studies Using the DPC Data: Challenges for the Future. *医療と社会* 2016;26:7-14.
6. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Yasunaga H. Risks and Benefits of Stress Ulcer Prophylaxis for Patients With Severe Sepsis. *Crit Care Med* 2016;44:e464-9.
7. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K. Prolonged propofol infusion for mechanically ventilated children. *Anaesthesia* 2016;71:424-8.
8. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Sanui M. Carperitide Increases the Need for Renal Replacement Therapy After Cardiovascular Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1426-31.
9. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Matsui H, et al. The Dose-Response Relationship Between Body Mass Index and Mortality in Subjects Admitted to the ICU With and Without Mechanical Ventilation. *Respir Care* 2015;60:983-91.
10. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007;35:1244-50.
11. Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011;140:1223-31.
12. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM.

- Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis* 2014;14:3863.
13. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest* 2010;138:298-304.
 14. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412-21.
 15. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Mikkelsen ME, Goyal M, Carr BG. The relationship between hospital volume and mortality in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:665-74.
 16. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
 17. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
 18. Lindenauer PK, Rothberg MB, Nathanson BH, Pekow PS, Steingrub JS. Activated protein C and hospital mortality in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1101-7.
 19. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 2001;5:368-75.
 20. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
 21. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
 22. Pinilla JC, Oleniuk FH, Reed D, Malik B, Laverty WH. Does antacid prophylaxis prevent upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients? *Crit Care Med* 1985;13:646-50.
 23. Tryba M. Prevention of stress bleeding with ranitidine or pirenzepine and the risk of pneumonia. *J Clin Anesth* 1988;1:12-20.
 24. Basso N, Bagarani M, Materia A, Fiorani S, Lunardi P, Speranza V. Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk

- patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg* 1981;141:339-41.
25. Bresalier RS, Grendell JH, Cello JP, Meyer AA. Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987;83:110-6.
26. Cheadle WG, Vitale GC, Mackie CR, Cuschieri A. Prophylactic postoperative nasogastric decompression. A prospective study of its requirement and the influence of cimetidine in 200 patients. *Ann Surg* 1985;202:361-6.
27. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med* 2010;170:784-90.
28. Kudchadkar SR, Aljohani OA, Punjabi NM. Sleep of critically ill children in the pediatric intensive care unit: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2014;18:103-10.
29. Vet NJ, Ista E, de Wildt SN, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review. *Intensive Care Med* 2013;39:1524-34.
30. Marinella MA. Propofol for sedation in the intensive care unit: essentials for the clinician. *Respir Med* 1997;91:505-10.
31. Fong JJ, Kanji S, Dasta JF, Garpestad E, Devlin JW. Propofol associated with a shorter duration of mechanical ventilation than scheduled intermittent lorazepam: a database analysis using Project IMPACT. *Ann Pharmacother* 2007;41:1986-91.
32. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, et al. Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1383-94.
33. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:491-9.
34. Da-Silva SS, Wong R, Coquillon P, Gavrilita C, Asuncion A. Partial-exchange blood transfusion: an effective method for preventing mortality in a child with propofol infusion syndrome. *Pediatrics* 2010;125:e1493-9.
35. Jorens PG, Van den Eynden GG. Propofol infusion syndrome with arrhythmia, myocardial fat accumulation and cardiac failure. *The American journal of cardiology* 2009;104:1160-2.
36. Savard M, Dupre N, Turgeon AF, Desbiens R, Langevin S, Brunet D. Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: case report.

Neurology 2013;81:770-1.

37. Westhout FD, Muhonen MG, Nwagwu CI. Early propofol infusion syndrome following cerebral angiographic embolization for giant aneurysm repair. Case report. Journal of neurosurgery 2007;106:139-42.
38. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. Lancet 2001;357:606-7.
39. Festa M, Bowra J, Schell D. Use of propofol infusion in Australian and New Zealand paediatric intensive care units. Anaesthesia and intensive care 2002;30:786-93.
40. Kudchadkar SR, Yaster M, Punjabi NM. Sedation, sleep promotion, and delirium screening practices in the care of mechanically ventilated children: a wake-up call for the pediatric critical care community*. Critical care medicine 2014;42:1592-600.
41. Cravens GT, Packer DL, Johnson ME. Incidence of propofol infusion syndrome during noninvasive radiofrequency ablation for atrial flutter or fibrillation. Anesthesiology 2007;106:1134-8.
42. Cornfield DN, Tegtmeyer K, Nelson MD, Milla CE, Sweeney M. Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. Pediatrics 2002;110:1177-81.
43. Koriyama H, Duff JP, Guerra GG, Chan AW, Sedation W, Analgesia T. Is propofol a friend or a foe of the pediatric intensivist? Description of propofol use in a PICU*. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2014;15:e66-71.
44. Pepperman ML, Macrae D. A comparison of propofol and other sedative use in paediatric intensive care in the United Kingdom. Paediatric anaesthesia 1997;7:143-53.
45. Felmet K, Nguyen T, Clark RS, Orr D, Carcillo J. The FDA warning against prolonged sedation with propofol in children remains warranted. Pediatrics 2003;112:1002-3; author reply -3.
46. Kelly DF. Propofol-infusion syndrome. Journal of neurosurgery 2001;95:925-6.
47. Hauser GJ, Bell KG. Prolonged propofol infusions in critically ill children: are we ready for a large controlled study?*. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive

and Critical Care Societies 2014;15:176-8.

48. Wysowski DK, Pollock ML. Reports of death with use of propofol (Diprivan) for nonprocedural (long-term) sedation and literature review. *Anesthesiology* 2006;105:1047-51.
49. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2010;90:1142-8.
50. Mehta RH, Honeycutt E, Patel UD, et al. Impact of recovery of renal function on long-term mortality after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology* 2010;106:1728-34.
51. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *The Annals of thoracic surgery* 2012;93:584-91.
52. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008;23:1970-4.
53. Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Bronden B, Bjursten H. Incidence, dynamics, and prognostic value of acute kidney injury for death after cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014;147:800-7.
54. Gallagher S, Jones DA, Lovell MJ, et al. The impact of acute kidney injury on midterm outcomes after coronary artery bypass graft surgery: a matched propensity score analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014;147:989-95.
55. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney international* 2005;67:1112-9.
56. Stafford-Smith M, Shaw A, Swaminathan M. Cardiac surgery and acute kidney injury: emerging concepts. *Current opinion in critical care* 2009;15:498-502.
57. Sezai A, Shiono M, Orime Y, et al. Low-dose continuous infusion of human atrial natriuretic peptide during and after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2000;69:732-8.
58. Mori Y, Kamada T, Ochiai R. Reduction in the incidence of acute kidney injury after aortic arch surgery with low-dose atrial natriuretic peptide: a randomised

- controlled trial. European journal of anaesthesiology 2014;31:381-7.
59. Sezai A, Hata M, Niino T, et al. Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in nondialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose HANP Infusion Therapy during cardiac surgery) trial for CKD. Journal of the American College of Cardiology 2011;58:897-903.
60. Sezai A, Nakata K, Iida M, et al. Results of low-dose carperitide infusion in high-risk patients undergoing coronary artery bypass grafting. The Annals of thoracic surgery 2013;96:119-26.
61. Mitaka C, Kudo T, Haraguchi G, Tomita M. Cardiovascular and renal effects of carperitide and nesiritide in cardiovascular surgery patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2011;15:R258.
62. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, Hix JK. Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury. The Cochrane database of systematic reviews 2009:CD006028.
63. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. Epidemiol Rev 2007;29:1-5.
64. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:i-xii, 1-253.
65. Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. Arch Intern Med 2001;161:1581-6.
66. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer 2001;91:421-30.
67. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003;348:1625-38.
68. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. N Engl J Med 2006;355:763-78.
69. Jee SH, Sull JW, Park J, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. N Engl J Med 2006;355:779-87.
70. Sasazuki S, Inoue M, Tsuji I, et al. Body mass index and mortality from all

causes and major causes in Japanese: results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies. *J Epidemiol* 2011;21:417-30.

71. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:789-95.
72. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666-78.
73. Kim BJ, Lee SH, Jung KH, et al. Dynamics of obesity paradox after stroke, related to time from onset, age, and causes of death. *Neurology* 2012;79:856-63.
74. Oliveros H, Villamor E. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:515-21.
75. Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008;36:151-8.
76. Hogue CW, Jr., Stearns JD, Colantuoni E, et al. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2009;35:1152-70.
77. Pickkers P, de Keizer N, Dusseljee J, Weerheijm D, van der Hoeven JG, Peek N. Body mass index is associated with hospital mortality in critically ill patients: an observational cohort study. *Crit Care Med* 2013;41:1878-83.
78. O'Brien JM, Jr., Philips GS, Ali NA, Aberegg SK, Marsh CB, Lemeshow S. The association between body mass index, processes of care, and outcomes from mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2012;40:1456-63.
79. O'Brien JM, Jr., Phillips GS, Ali NA, Lucarelli M, Marsh CB, Lemeshow S. Body mass index is independently associated with hospital mortality in mechanically ventilated adults with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:738-44.
80. Kumar G, Majumdar T, Jacobs ER, et al. Outcomes of morbidly obese patients receiving invasive mechanical ventilation: a nationwide analysis. *Chest* 2013;144:48-54.
81. O'Brien JM, Jr., Welsh CH, Fish RH, et al. Excess body weight is not independently associated with outcome in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Ann Intern Med* 2004;140:338-45.
82. Morris AE, Stapleton RD, Rubenfeld GD, Hudson LD, Caldwell E, Steinberg KP. The association between body mass index and clinical outcomes in acute lung

- injury. Chest 2007;131:342-8.
83. Paul R. Rosenbaum DBR. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983;70:41-55.
84. Austin PC. The performance of different propensity score methods for estimating marginal odds ratios. Stat Med 2007;26:3078-94.
85. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. Multivariate Behav Res 2011;46:399-424.
86. Austin PC. A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. Stat Med 2014;33:1057-69.
87. Paul R. Rosenbaum DBR. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. J Am Stat Assoc 1984;79:516-24.
88. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. Pharmaceutical statistics 2011;10:150-61.
89. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. Stat Sci 2010;25:1-21.
90. Smith HL. Matching with multiplecontrols to estimate treatment effects in observational studies. Sociological Methodology 1997;27:325-53.
91. Sundararajan V, Macisaac CM, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. Crit Care Med 2005;33:71-80.
92. Eddleston JM, Pearson RC, Holland J, Tooth JA, Vohra A, Doran BH. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients treated with either sucralfate or placebo. Crit Care Med 1994;22:1949-54.
93. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. Med Care 2005;43:1130-9.
94. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. Stat Med 2009;28:3083-107.
95. Shigemori M, Abe T, Aruga T, et al. Guidelines for the Management of Severe Head Injury, 2nd Edition guidelines from the Guidelines Committee on the Management of Severe Head Injury, the Japan Society of Neurotraumatology. Neurol

- Med Chir (Tokyo) 2012;52:1-30.
96. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701.
 97. Fine JP GR. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999;94:496-509.
 98. Desquibet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010;29:1037-57.
 99. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol* 2003;157:364-75.
 100. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Moller M. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:11-22.
 101. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:2222-8.
 102. Alaniz C, Hyzy RC. Albumin meta-analysis and epochs of care. *Crit Care Med* 2011;39:1852.
 103. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989-95.
 104. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;41:1254-60.
 105. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2015;372:1539-48.
 106. Miyaji T SM, Hirose M. Nationwide study of ventilator management and maintenance in Japan. *Jpn J Respir Care* 2006;23:92-7.
 107. Takinami M US, Kase Y, et al. Current management for clinically ill patients with mechanical ventilation on the ward. *J Jpn Soc Intensive Care Med* 2011;18:417-8.
 108. Timpe EM, Eichner SF, Phelps SJ. Propofol-related infusion syndrome in critically ill pediatric patients: coincidence, association, or causation? *The journal of*

pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG
2006;11:17-42.

109. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. Critical care medicine 2008;36:2281-7.
110. Sward K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. Critical care medicine 2004;32:1310-5.
111. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, et al. Prevention of renal impairment by continuous infusion of human atrial natriuretic peptide after liver transplantation. Transplantation 2005;80:1093-8.
112. Hayashi Y, Ohtani M, Hiraishi T, Kobayashi Y, Nakamura T. Synthetic human alpha-atrial natriuretic peptide infusion in management after open heart operations. ASAIO journal 2003;49:320-4.
113. Hayashida N, Chihara S, Kashikie H, et al. Effects of intraoperative administration of atrial natriuretic peptide. The Annals of thoracic surgery 2000;70:1319-26.
114. Mitaka C, Kudo T, Jibiki M, et al. Effects of human atrial natriuretic peptide on renal function in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. Critical care medicine 2008;36:745-51.
115. Murugan R, Kellum JA. Natriuretic peptides, acute kidney injury, and clinical evidence. Critical care medicine 2008;36:996-8.
116. Izumi K, Eishi K, Yamachika S, et al. The efficacy of human atrial natriuretic peptide in patients with renal dysfunction undergoing cardiac surgery. Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia 2008;14:294-302.
117. Bergman A, Odar-Cederlof I, Westman L, Ohqvist G. Effects of human atrial natriuretic peptide in patients after coronary artery bypass surgery. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 1996;10:490-6.
118. Yoshitake I, Sezai A, Hata M, et al. Low-dose atrial natriuretic peptide for chronic kidney disease in coronary surgery. Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia 2011;17:363-8.

119. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *The New England journal of medicine* 2011;365:32-43.
120. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-91.
121. Silver MA. The natriuretic peptide system: kidney and cardiovascular effects. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2006;15:14-21.
122. Saito Y. Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. *Journal of cardiology* 2010;56:262-70.
123. Englberger L, Suri RM, Greason KL, et al. Deep hypothermic circulatory arrest is not a risk factor for acute kidney injury in thoracic aortic surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011;141:552-8.
124. Mori Y, Sato N, Kobayashi Y, Ochiai R. Acute kidney injury during aortic arch surgery under deep hypothermic circulatory arrest. *Journal of anesthesia* 2011;25:799-804.
125. Druml W, Metnitz B, Schaden E, Bauer P, Metnitz PG. Impact of body mass on incidence and prognosis of acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2010;36:1221-8.
126. Engel AM, McDonough S, Smith JM. Does an obese body mass index affect hospital outcomes after coronary artery bypass graft surgery? *Ann Thorac Surg* 2009;88:1793-800.
127. Mullen JT, Moorman DW, Davenport DL. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery. *Ann Surg* 2009;250:166-72.
128. Garrouste-Orgeas M, Troche G, Azoulay E, et al. Body mass index. An additional prognostic factor in ICU patients. *Intensive Care Med* 2004;30:437-43.
129. Tremblay A, Bandi V. Impact of body mass index on outcomes following critical care. *Chest* 2003;123:1202-7.
130. Finkelman JD, Gajic O, Afessa B. Underweight is independently associated with mortality in post-operative and non-operative patients admitted to the intensive care unit: a retrospective study. *BMC Emerg Med* 2004;4:3.
131. Halbertsma FJ, Vaneker M, Scheffer GJ, van der Hoeven JG. Cytokines and

- biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature. *Neth J Med* 2005;63:382-92.
132. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-3.
133. Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology* 2012;17:43-9.
134. Ladosky W, Botelho MA, Albuquerque JP, Jr. Chest mechanics in morbidly obese non-hypoventilated patients. *Respir Med* 2001;95:281-6.
135. Dossett LA, Dageforde LA, Swenson BR, et al. Obesity and site-specific nosocomial infection risk in the intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:137-42.
136. Gilbert TB, Seneff MG, Becker RB. Facilitation of internal jugular venous cannulation using an audio-guided Doppler ultrasound vascular access device: results from a prospective, dual-center, randomized, crossover clinical study. *Crit Care Med* 1995;23:60-5.
137. El-Soh A, Sikka P, Bozkanat E, Jaafar W, Davies J. Morbid obesity in the medical ICU. *Chest* 2001;120:1989-97.
138. Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Nehman S, Tracy JK, Scalea TM. Impact of obesity in the critically ill trauma patient: a prospective study. *J Am Coll Surg* 2006;203:533-8.
139. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506-17.
140. Wallace DJ, Angus DC, Barnato AE, Kramer AA, Kahn JM. Nighttime intensivist staffing and mortality among critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;366:2093-101.
141. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
142. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793-800.
143. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international

- multicenter cohort study. Crit Care 2013;17:R72.
144. Gershengorn HB, Harrison DA, Garland A, Wilcox ME, Rowan KM, Wunsch H. Association of Intensive Care Unit Patient-to-Intensivist Ratios With Hospital Mortality. JAMA Intern Med 2017;177:388-96.
145. Needleman J, Buerhaus P, Pankratz VS, Leibson CL, Stevens SR, Harris M. Nurse staffing and inpatient hospital mortality. N Engl J Med 2011;364:1037-45.
146. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med 2017;43:304-77.