

博士論文

大規模診療情報データベースを用いた臨床疫学研究における リスク調整手法の検討

山名 隼人

I. 要旨	4
II. 序文	5
III. 目的	9
IV. 方法	
倫理面への配慮	12
DPC データの概要	15
各研究の方法	
【研究 1】 診療情報データベースにおける病名、処置、検査値情報の妥当性	16
【研究 2】 診療情報データベース上での重症敗血症および播種性血管内凝固症候群の抽出：病名による方法と処置情報による方法の比較	20
【研究 3】 診療情報データベース上の処置情報と複数種類に分割された副傷病名が死亡予測モデルの精度に与える影響	23
【研究 4】 診療情報データベース上の処置情報を用いた入院患者の重症度指標の作成	26
【研究 5】 診療情報データベースにおける重症度指標 (Severity Index for Inpatients) の妥当性検証	31
【研究 6】 市中肺炎に対する抗生剤の de-escalation と経験的投与継続の比較	32
V. 結果	
【研究 1】 ー 結果	36
【研究 2】 ー 結果	42
【研究 3】 ー 結果	47

【研究 4】	－ 結果	55
【研究 5】	－ 結果	61
【研究 6】	－ 結果	63
VI. 考察		
【研究 1】	－ 考察	71
【研究 2】	－ 考察	75
【研究 3】	－ 考察	78
【研究 4】	－ 考察	82
【研究 5】	－ 考察	85
【研究 6】	－ 考察	87
VII. 結論		91
VIII. 謝辞		93
IX. 引用文献		94

I. 要旨

大規模診療情報データベースが整備され、臨床試験を補完するリアルワールドの臨床疫学研究への応用が期待されている。しかし、診療情報データベースを研究に二次利用する際の課題として、情報の妥当性とリスク調整法が挙げられる。今回我々は一連の研究により、大規模診療情報データベースに記録される情報の性質について精査した上で、処置情報を用いた重症度の指標の作成とその妥当性の確認を行い、作成した指標を活用した臨床疫学研究を実施した。各研究を詳述し、データベースで利用可能なデータに応じた適切なリスク調整方法について考察する。

Ⅱ．序文

近年、大規模診療情報データベースの整備とその研究利用が進められている。診療報酬請求（レセプト）等のデータを収集した診療情報データベースを二次利用する研究の利点として、リアルワールドのデータであること、症例数が桁外れに多いこと、母集団代表性が期待できること等が挙げられる。これらの特性を生かして、臨床試験を補完するリアルワールドの臨床疫学研究への応用が期待されている^{1,2}。研究応用が行われている例としては、**Diagnosis**

Procedure Combination (DPC) データを用いた、厚生労働科学研究 DPC 調査研究班データベース（DPC データベース）が挙げられ、複数の領域で多数の臨床疫学研究を報告している³⁻¹⁰。また、独立行政法人国立病院機構では **Standardized Structured Medical Record Information Exchange (SS-MIX)**¹¹ を用いた **National Hospital Organization Clinical Data Archives (NCDA)** の整備が進められている。NCDA では DPC データ、レセプトデータ等に加えて検査値やバイタルサインなどの収集が可能となり、将来の研究応用が期待されている。

一方、診療情報データベースの研究への二次利用には課題も多い。本来は診療報酬請求などの目的のために収集された情報を用いるため、研究に必要な情報が記録されていないことがある。また、情報が記録されている場合でもその

妥当性、すなわち情報が過不足なく正しく記録されているかが懸念される。特に、データベース上に記録された病名の妥当性は大きな課題である。不正確な情報に基づいた研究は誤解を招く結果を生む危険性があるため、データベース上の情報の妥当性を確認することは研究利用の前提と言える^{2,12}。国外のデータベースの情報の妥当性について検証した先行研究では、データベースに記録された病名の特異度は高いが感度は低く、疾患の種類によって感度に差があることが示されている¹³⁻¹⁸。また、手術や侵襲の高い検査などの処置は正確に記録されるが、診療報酬に影響しない小さな処置は記録されない傾向が示唆されている¹⁹⁻²¹。しかし、データベースが広く応用される一方で妥当性を検証した研究は少なく、妥当性が確認されていないデータを用いた研究も多く実施されているのが現状である²²。データベース上から病名や処置を基準として抽出した対象者が、実際の患者集団をどの程度正確に反映しているかが懸念される。しかし、DPC データや SS-MIX データにおける上記の妥当性はこれまで十分に検証されていない。

データベースを用いた研究のもう 1 つの課題がリスク調整である。研究デザインが後方視的な観察研究となるため、患者重症度による交絡の影響を軽減するためには適切なリスク調整が必要である。しかし、データベースには臨床的に重要な情報が不足していることが多く、患者の状態を詳細に記述することが

困難である²³⁻²⁶。リスク調整が不十分な場合、個人単位では適応による交絡 (confounding by indication)を生む可能性がある。また施設間比較を行う際には重症患者をより多く引き受ける施設の治療成績が低く見積もられるなど、歪んだ結果を生む可能性がある。このため、適切なリスク調整手法の検討が必要である。

データベースに記録された病名から併存症の指標を計算しリスク調整に用いる手法は一般的に行われている。しかし、多くの入院データベースでは入院時併存病名と入院後合併症の区別がされないという限界がある²⁴⁻²⁸。この点、DPC データは入院時併存病名と入院後合併症の区別がなされている利点がある。しかし、この利点が併存症によるリスク調整モデルにどのように影響するかは明らかになっていない。

また、併存症の記載のみでは入院時の重症度を記述しきれず、リスク調整が不十分であるという指摘もある。このため、検査値やバイタルサインなどを用いることでより予測精度を高めたモデルが報告されている²⁹⁻³²。しかし、現状ではこのようなデータベースは比較的小規模であり、DPC データベースのような大規模データベースで研究を行う上ではリスク調整のための代替的な手法が必要である。海外のデータベースにおける先行研究では、手術などの処置の情報を用いたリスク調整モデルが提唱されている³³。データベースにおいて軽微

な一般的な処置が正確に記録されている場合は、これらの一般的な処置の情報を用いることで、診療実態を反映したより適切なリスク調整を行える可能性がある。例えば、入院日に喀痰吸引や血中酸素飽和度測定が行われている患者は呼吸状態が悪く重症であると推定される。しかし、一般的な処置の情報を用いたリスク調整の検討は未だ行われていない。より精度の高いリスク調整モデルが作成できれば、より多くの臨床疫学研究を適切に行うことが可能となる。

Ⅲ. 目的

大規模診療情報データベースの情報の妥当性検証、およびリスク調整に関する 6 つの研究を実施した。はじめに、大規模診療情報データベースに記録される情報の性質について精査を行い、病名による症例抽出とリスク調整の限界について検討した（研究 1, 2, 3）。次いで、処置情報を用いて重症度の指標を作成し、その妥当性の検証を行った（研究 4, 5）。さらに、作成した重症度指標をリスク調整に活用した研究を実施した（研究 6）。

【研究 1】診療情報データベースにおける病名、処置、検査値情報の妥当性³⁴

DPC データおよび SS-MIX により収集されたデータについて、医療施設でのカルテレビュー結果との比較を通じて妥当性を検証することを目的とした。

【研究 2】診療情報データベース上での重症敗血症および播種性血管内凝固症候群の抽出：病名による方法と処置情報による方法の比較³⁵

重症敗血症と播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation, DIC）を対象とし、DPC データ上での患者の抽出方法として、病名を用いる方法と処置情報を用いる方法を比較した。

【研究 3】診療情報データベース上の処置情報と複数種類に分割された副傷病名が死亡予測モデルの精度に与える影響³⁶

DPC データベースは、複数種類の副傷病名が存在する点、また入院中に実施された処置が詳細に記録されている点で特徴的である。これらの特徴が死亡予測モデルに与える影響を検討することを目的とした。

【研究 4】診療情報データベース上の処置情報を用いた入院患者の重症度指標の作成³⁷

DPC データベースにおいて、入院初日に施行された一般的処置の情報を基に死亡を予測するモデルを作成し、その結果を用いて重症度指標(Severity Index for Inpatients, SII)を作成した。

【研究 5】診療情報データベースにおける重症度指標(Severity Index for Inpatients)の妥当性検証

Japan Coma Scale (JCS)や肺炎の重症度分類など、DPC データに記録されている各種重症度指標と SII とを比較し、SII の基準関連妥当性を明らかにすることを目的とした。

【研究 6】市中肺炎に対する抗生剤の de-escalation と経験的投与継続の比較³⁸

抗生剤の de-escalation は、理論上は適切であり、薬剤耐性菌の発生を防ぐ目的でガイドラインでも推奨されている。しかし、市中肺炎に対する de-escalation の安全性は確認されていない。市中肺炎に対して抗生剤の de-escalation を行った場合と経験的抗生剤投与を継続した場合の死亡率を比較することを目的とした。患者重症度を表す変数として SII を活用した。

IV. 方法

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

研究 1、研究 2 の実施

研究 1 および研究 2 は、国立病院機構本部および同機構に所属する施設で実施した。国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会の承認を受け、公益財団法人上原記念生命科学財団研究助成金（主研究者：康永秀生、研究テーマ：DPC データと検査値の統合データを用いた臨床疫学研究）の一環として、国立病院機構に所属する施設で収集されたデータを用いて行った。対象データは、研究対象医療機関より国立病院機構本部診療情報分析部に提供された DPC データ、レセプトデータ及び各病院の院内の標準 SS-MIX ストレージに格納された情報から抽出したデータ（以下、SS-MIX データ）並びにカルテレビュー対象患者の診療記録、検査結果及び投薬情報等（以下、診療記録等）である。個人情報の安全管理のため、データ種別毎に下記の措置を講じた。

(1) DPC データ、レセプトデータ及び SS-MIX データ

データは研究対象医療機関で収集され、患者番号を含む形で診療情報分析部

に提供された。データが保管されるサーバーは国立病院機構本部のセキュリティルームに設置され、セキュリティルーム内で診療情報分析部システム開発専門職が一次加工と連結可能匿名化処理を行った。

(2) 診療記録等

研究者が作成したカルテレビュー対象者の抽出基準に基づき、診療情報分析部システム開発専門職が診療情報分析部に提供された匿名化前の DPC データを用いて対象者のリストを作成し、研究対象医療機関に提出した。研究者はカルテレビューを医療機関で行い、患者番号を含むカルテレビューの結果は医療機関から診療情報分析部にセキュアな回線を通じて提出された。診療情報分析部システム開発専門職が本部セキュリティルーム内で連結可能匿名化処理を行った。

(1)(2)の措置を講じた上で、研究者はセキュリティルーム外の診療情報分析部研究室において匿名化後のデータを用いて分析を実施し、匿名化前後の対応表を保有しないこととした。また、研究対象者等からの個別の同意取得は必要とされなかったが、本部ホームページにおいて、利用目的を含む研究についての情報を研究対象者等に公開し、自身の情報を用いて研究が実施されることについて研究対象者が拒否できる機会を保障した。

研究 3~6 の実施

研究 3~6 は、厚生労働科学指定研究「診断群分類を用いた外来機能、アウトプット・インプット評価を含む病院機能評価手法とセキュアなデータベース利活用手法の開発に関する研究（H28-政策-指定-009）」（研究代表者：伏見清秀）および厚生労働科学研究費補助金・戦略研究「大規模データを用いた運動器疾患・呼吸器疾患・がん・脳卒中等の臨床疫学・経済分析(H27-政策-戦略-011)」（研究代表者：康永秀生）の一環として、各病院との守秘義務契約に基づいて、各病院から一般社団法人診断群分類支援機構を通じ両研究班に提供された DPC データを用いて実施された。本研究は東京大学医学部附属病院倫理委員会によって承認を受け、提供されたデータは匿名化データであることから患者の個別同意の取得は不要であった。当該データの利用は、両研究班の研究代表者・研究分担者及び研究協力者に限定された。個別の研究計画に沿ってデータベースからデータセットが抽出され、データセットは東京大学臨床疫学・経済学教室（康永秀生教授）内のサーバーに保管され、サーバー内で解析した。個票データのサーバー外への持ち出しは禁じられ、解析後の集計表のみを学会・論文発表の目的に限定して持ち出し可能、とされた。

DPC データの概要

DPC データは入院医療費の包括支払い制度に関連したデータであり、各入院の患者基本情報、診断情報、診療情報、診療行為明細情報、医療機関情報からなる。

病名、転帰、施行された手術・処置および使用された薬剤の種類・量・日付などの詳細な情報も多く含んでいる。診断情報として最大 12 個の病名の入力が可能であり、必須項目として主傷病名、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（各 1 病名）、任意項目として医療資源を 2 番目に投入した傷病名（1 病名）、入院時併存症名（4 病名まで）、入院後発症疾患名（4 病名まで）が存在する。本論文では、上記の順で DMain, DAdm, DRes1, DRes2, DCom1~DCom4, DPost1~DPost4 と表記する。また診療情報として身長・体重や入院時 JCS・肺炎の重症度などの情報が記録されている。

【研究 1】診療情報データベースにおける病名、処置、検査値情報の妥当性

研究対象

国立病院機構に所属する DPC 病院のうち、研究実施時点で SS-MIX によるデータ収集が開始されており実施に同意が得られた 4 施設を対象とした。対象施設に 2014 年 4 月から 2015 年 3 月までの間に入退院し、DPC 包括支払い対象となった入院時年齢 18 歳以上の患者の中から、各施設ランダムに 100 例を抽出し、研究対象とした。なお合計 400 例の対象者数は、有病率 10%の疾患を感度 50%で検出すると 20 例となることを考慮し設定した。

変数

検証した項目を Table 1-1 に示す。17 種類の併存病名はデータベース研究で広く用いられている併存症指標である Charlson Comorbidity Index (CCI)³⁹⁻⁴¹ の計算に用いられる病名である。また、10 項目の処置が入院日に実施されていたかを検討した。これらは【研究 4】で使用した処置の中から選択した。加えて、13 種類の検査項目につき、入院日の値を検証対象とした。入院日に複数回の検査が行われていた場合は、最初に実施された検査の値を選択した。

Table 1-1. Items examined in the study

Diagnoses	Laboratory data
Myocardial infarction	White blood cell count
Congestive heart failure	Platelets
Peripheral vascular disease	Hemoglobin
Cerebrovascular disease	PT-INR
Dementia	Na
Chronic pulmonary disease	Aspartate transaminase
Rheumatic disease	Total bilirubin
Peptic ulcer disease	Creatinine
Mild liver disease	Total cholesterol
Diabetes without chronic complications	C-reactive protein
Diabetes with chronic complications	Glucose
Hemiplegia or paraplegia	Hemoglobin A1c
Renal disease	Brain natriuretic peptide
Any malignancy, including leukemia and lymphoma, except	
Moderate or severe liver disease	
Metastatic solid tumor	
AIDS/HIV	
Procedures [codes]	
Urine tests (general) [D000]	
Urine microscopy [D002, D002-2]	
Bacterial microscopy [D017]	
Bacterial culture [D018]	
Heart rate/respiration monitoring [D220]	
Pulse oximetry [D223]	
Radiography [E002]	
Computed tomography scan [E200]	
Peripheral intravenous infusion [G001]	
Urinary catheter insertion [J063]	

カルテレビュー

各施設において、著者を含む 2 名の研究者が対象患者のカルテレビューを実施した。はじめに 2 名は独立にレビューを行い、17 疾患が入院時点で主病名または併存病名として存在したかを判定した。サマリーおよび医師記載記録を対象とし、カルテ内の DPC 記載や病名登録は参照しないこととした。また、主に当該入院の情報を基に判定したが、病歴の確認のため必要に応じて過去のカルテも参照した。糖尿病の慢性合併症の記載がない場合は、「合併症なし」と分類した。また、10 種類の処置が入院日に実施されていたかを判定した。各施設において 2 名間の判定の一致を確認し、相違が生じた際は再度レビューを実施した上で合議により相違を解消しその結果をレビュー結果とした。検査値は別の研究者または同行した国立病院機構職員が記録した。対象患者 1 例あたりに要した時間は 10-15 分程度であった。4 施設での結果を統合し、病名に関してレビュー実施者 2 名が独立に行った初回レビュー結果の一致を、 κ 係数を用いて評価した。

データベースからの抽出

対象患者の DPC データは国立病院機構のデータベースより抽出した。17 疾患の存在は Quan らのアルゴリズム⁴¹を用いて国際疾病分類第 10 版(International Classification of Diseases, 10th revision, ICD-10) コードにより判定した。DPC デー

タより疑い病名を除外した上で DMain, DAdm, DCom のいずれかに記録された場合に疾患ありとした。また、Table 1-1 に示す診療報酬点数表コードにより入院当日の実施の有無を抽出した。検査値は、SS-MIX を介して収集されたデータを検証した。

統計解析

17 疾患の頻度をカルテレビューと DPC データそれぞれで計算した。また、カルテレビューの結果を至適基準（gold standard）として、DPC データの感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率を計算した。病名の有無から Quan らの重みづけ手法⁴²により CCI 値を計算し、異なるデータ元により CCI が変化するかを検証した。

DPC データ上の処置情報の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率も病名と同様に計算した。SS-MIX により収集された検査値は、①検査を実施しており同じ値がカルテにも記載された場合、および②検査を実施していない旨を SS-MIX 由来のデータが正しく判別した場合に正確と判定した。

【研究 2】診療情報データベース上での重症敗血症および播種性血管内凝固症

候群の抽出：病名による方法と処置情報による方法の比較

研究対象

国立病院機構に所属する DPC 病院のうち、研究実施時点で SS-MIX によるデータ収集が開始されデータが利用可能であった 3 施設を対象とした。3 施設はいずれも集中治療室（intensive care unit, ICU）を備えており、3 施設の病床数の平均は 430 床であった。SS-MIX により収集されたデータを基に、対象施設に 2013 年 4 月から 2014 年 3 月までの間に入退院し、ICU に入室した患者を選択した。同一の入院で複数回の ICU 入室があった際には最初の入室を対象とした。除外基準は下記の通りとした：入院時年齢 18 歳未満、全身麻酔を伴う手術当日の ICU 入室、DAdm が虚血性心疾患（ICD-10 code: I20-I25）、検査値の欠損。

変数

国立病院機構のデータベースの DPC データより、年齢、性別、診断名、意識レベル（JCS）、退院時転帰、各日の各種処置の実施、ならびに各日の輸血、抗生剤および昇圧剤の使用についての情報を抽出した。SS-MIX によるデータからは、各日の白血球数、血小板数、PT-INR、クレアチニン、総ビリルビンの値を抽出した。同日に同じ検査が複数回行われた場合は、最も重症な病態を表す値を選択し

た。

検査値、病名、処置による病態の定義

ガイドライン^{43,44}に従い、入院中に次に示す基準を満たす日があった場合に、検査値に基づいて感染および臓器障害と定義した：感染（白血球数 $>12,000/\mu\text{L}$ または $<4,000/\mu\text{L}$ ）、血液学的障害（PT-INR >1.5 または血小板数 <10 万/ μL ）、腎障害（クレアチニン $>2.0\text{mg/dL}$ ）、肝障害（総ビリルビン $>2.0\text{mg/dL}$ ）。これらは Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) スコア⁴⁵の2以上に該当する。その他の臓器障害（循環器、呼吸器、神経）は検査値からは特定できないため対象外とした。また、血小板数、プロトロンビン時間、FDP 値より、revised Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) DIC スコア^{46,47}を計算し、4 点以上を満たす日がある場合を検査値に基づく DIC と定義した。

病名による感染と臓器障害は、Wilhelm らにより ICD-10 コードに変化された、Angus らの方法と Martin らの方法により特定した⁴⁸。DIC の特定は、D65, D68.9, D69.9 のいずれかのコードにより行った。

処置による感染、臓器障害および全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) は、各々の病態と一般に推奨される治療に基づき^{44,49,50}、入院中に次に示す基準を満たす日があった場合と定義した。経静脈的抗生剤投与（感染）、ヘパリン、新鮮凍結血漿または血小板輸血の使用（血液学的障害）、

透析（腎障害）、血液浄化法または血漿交換（肝障害）、経静脈的抗生剤投与＋呼吸心拍監視＋酸素投与（SIRS）。処置による DIC の特定は、SIRS＋血液学的障害により行った。

統計解析

重症敗血症の定義に基づき、検査値を基準とした重症敗血症は、感染に加えて血液学的障害、腎障害、または肝障害が存在すること、と定義した。病名を基準とした重症敗血症と処置を基準とした重症敗血症も同様に定義した。検査値に基づく定義を至適基準（gold standard）とし、病名に基づく定義と処置に基づく定義の感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率を計算した。

また、検査値による定義で重症敗血症に該当／非該当する患者のうち、診断名で該当する患者と非該当の患者で在院死亡率を Fisher の正確確率検定を用いて比較した。処置による該当患者と非該当患者の死亡率も同様に比較した。以上の比較を DIC についても実施した。両側 p 値 <0.05 を有意差ありと判断した。

【研究 3】診療情報データベース上の処置情報と複数種類に分割された副傷病名が死亡予測モデルの精度に与える影響

研究対象

厚生労働科学研究 DPC 研究班データベースを用いて、2012 年 4 月から 2013 年 3 月の間に退院し、入院時年齢が 18 歳以上で、疑い病名を除いたうえで DMain が以下の 6 種類の疾患のいずれかである患者の情報を抽出した：急性心筋梗塞、うっ血性心不全、急性脳血管障害、消化管出血、肺炎、敗血症。これらはデータベース上でのリスク調整に関する先行研究で対象とされた疾患である^{29,30}。6 疾患はアメリカの Agency for Healthcare Research and Quality が実施する Healthcare Cost and Utilization Project による Clinical Classifications Software (CCS)⁵¹ の ICD-10 コードにより定義し、それぞれ CCS 100, 108, 109, 153, 122, 2 により特定した。なお、うっ血性心不全については、高血圧性心不全を表す I11.0, I13.0, I13.2 (ICD-10 コード) も臨床的に重要と考え定義に追加した。同一患者の複数回入院は、各入院独立として扱った。他病院へ転院した患者は対象から除外した。

Charlson および Elixhauser の併存症

Charlson らの併存症^{39,40}、および Elixhauser らの併存症⁵²の定義には Quan らの ICD-10 コードへの変換アルゴリズム⁴¹を用いた。各々の併存症（Charlson は

17 種類、Elixhauser は 30 種類) は初めに二値変数 (疾患あり・なし) として扱い、さらに Charlson は Quan らの方法⁴²⁾、Elixhauser は van Walraven らの方法⁵³⁾により、重みづけ和としての指標(index)を計算した。

統計解析

はじめに DMain、DAdm、DRes1 に入力された病名を比較し、病名入力のパターンを検証した。続いて、併存症を抽出する異なった手法に対応して 4 つのモデルを作成した。モデル 1 (strict comorbidity model) は DCom1~4 のみ、モデル 2 (complication-inclusive model) は DCom1~4 または DPost1~4、モデル 3 (on-admission model) は DCom1~4 または DAdm、モデル 4 (all secondary diagnoses model) は DCom1~4、DPost1~4、または DAdm である。各々のモデルで、対象となる副傷病名として Charlson および Elixhauser の疾患が入力されているかを調べた上で、index を計算した。

モデル 1~4 それぞれにつき、在院死亡をアウトカムとしたロジスティック回帰分析を、説明変数を変化させて 4 通り実施した：①Charlson の 17 病名、②Elixhauser の 30 病名、③Charlson index、④Elixhauser index。16 種類の回帰モデルにつき c 統計量を計算し識別能を比較した。さらに、入院日の 4 種類の処置 (CT、酸素投与、尿道カテーテル挿入、昇圧剤使用[アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン、ドブタミン、バソプレシン]) を加えた回帰モデルも作成し

た。なお、患者の年齢、性別、DMain の種類は全ての回帰モデルに投入した。

【研究 4】診療情報データベース上の処置情報を用いた入院患者の重症度指標 の作成

研究対象

厚生労働科学研究 DPC 研究班データベースを用いて、2012 年 4 月から 2013 年 3 月の間に退院し、入院時年齢が 18 歳以上で、疑い病名を除いた上で DAdm が以下の 6 種類の疾患のいずれかである患者の情報を抽出した：急性心筋梗塞、うっ血性心不全、急性脳血管障害、消化管出血、肺炎、敗血症。これらの 6 疾患は、Clinical Classifications Software (CCS)⁵¹ の ICD-10 コードにより定義し、それぞれ CCS 100, 108, 109, 153, 122, 2 により特定した。なお、うっ血性心不全については、高血圧性心不全を表す I11.0, I13.0, I13.2 (ICD-10 コード) も定義に追加した。同一患者の複数回入院は、各入院独立として扱った。なお、入院日に ICU に入室した患者、心肺蘇生を受けた患者、または人工心肺を使用した患者は除外した。これらの重症患者は、入院初日に受けた処置が在院死亡に与える影響が他の患者と大きく異なると判断したためである。適格基準を満たす患者をランダムに 2 群 (derivation cohort と validation cohort) に分け、前者で重症度指標を作成し後方でその検証を行った。

変数

検証した処置の項目と該当する診療報酬請求コードを Table 4-1 に示す。本研究における処置は、疾患特異的な手術は対象とせず、一般的な治療的処置に加え画像や生理学的検査を含むものとした。入院当日に同一項目内で少なくとも1つの処置が実施されている場合を実施ありと定義した。また併存症を DCom1~4 より抽出し、Quan らのアルゴリズム⁴¹と重みづけ方法⁴²により CCI を計算した。

Table 4-1. Procedures examined in the study

Code	Procedure	Code	Procedure
D000	Urine tests (general)	D020	Acid-fast bacilli culture
D001	Urine chemistry tests	D021	Acid-fast bacilli identification tests
D002, D002-2	Urine microscopy	D022	Acid-fast bacilli drug susceptibility tests
D003	Stool tests	D023	Nucleic acid amplification tests
D004	Examination of collected body fluids	D200	Spirometry
D005	Hematology tests	D203	Alveolar function tests
D006	Coagulation tests	D206	Cardiac catheterization
D007	Blood chemistry tests	D208	Electrocardiogram
D008	Endocrinology tests	D215	Ultrasound imaging
D009	Tumor markers	D220	Heart rate/respiration monitoring
D011	Immunohematology tests	D222	Continuous blood gas monitoring
D012	Infectious disease immunology tests	D223	Pulse oximetry
D013	Hepatitis virus tests	D224	Capnometry
D014	Autoantibody tests	D225	Invasive arterial pressure measurement
D015	Plasma protein immunology tests	D225-2	Continuous noninvasive arterial pressure measurement
D016	Cellular function tests	D226	Central venous pressure measurement
D017	Bacterial microscopy	D230	Pulmonary artery pressure measurement
D018	Bacterial culture	D235	Electroencephalography
D019	Bacterial drug susceptibility tests	D403, J007	Cervical/thoracic/lumbar puncture
D019-2	Fungal drug susceptibility tests	D404, J011	Bone marrow aspiration

Table 4-1 (continued). Procedures examined in the study

Code	Procedure	Code	Procedure
E002	Radiography	J021	Pleural drainage tube insertion
E003	Contrast agent infusion	J022	Enema
E100	Scintigraphy	J022-2	Fecal disimpaction
E101	Single photon emission computed tomography	J023	Injection via bronchial catheter
E101-2	Positron emission tomography	J024	Oxygen administration
E101-3	Positron emission tomography/computed tomography	J026	Intermittent positive pressure ventilation
E200	Computed tomography scan	J026-2	Non-invasive positive pressure ventilation
E202	Magnetic resonance imaging	J034	Long tube insertion
G002	Arterial infusion	J038	Hemodialysis
G004	Peripheral intravenous infusion	J038-2	Continuous hemodiafiltration
G005	Central venous infusion	J039	Plasma exchange
G005-2	Central venous catheter insertion	J041	Hemoabsorption
G005-3	Peripherally inserted central catheter insertion	J042	Peritoneal dialysis
G005-4	Cuffed central venous catheter insertion	J043-3	Stoma care
G006	Infusion via central venous port	J043-4	Gastrostomy tube exchange
G008	Intraosseous infusion	J043-5	Urostomy catheter exchange
G009	Intrathecal injection	J044	Intratracheal intubation
G011	Endotracheal injection	J044-2	Transcutaneous/esophageal cardiac pacing
J000	Wound treatment	J048	Pericardiocentesis
J001	Burn treatment	J049	Esophageal balloon tamponade
J001-4	Decubitus treatment	J050	Bronchial washing
J002	Drainage	J051	Gastric lavage
J008	Thoracentesis	J058	Bladder puncture
J010	Abdominal paracentesis	J063	Urinary catheter insertion
J018	Sputum suction	J064	Temporary urinary catheterization
J18-2	Bronchial secretion suction under bronchoscope	J120	Nasogastric tube insertion
J019	Thoracic drainage tube insertion	K386	Tracheotomy
J020	Gastric drainage tube insertion		

指標の作成

はじめに **derivation cohort** において各処置の実施頻度を確認した。実施頻度が 1%以上の処置につき、 χ^2 乗検定によって在院死亡との関連を調べ、死亡と関連が認められた ($p<0.1$) ものにつき、続く解析を行った。処置間で相関が認められた ($p>0.6$) ものは下記の要領で統合した：(i)通常は同時に施行されるものについては少なくとも 1 つの実施とする、(ii)通常は順に実施されるものについては最初に行われるもののみ採用。変数の統合後、在院死亡をアウトカムとし、各処置および DAdm、年齢、性別、CCI を独立変数としたロジスティック回帰分析を行った。

続いて、統計学的に有意 ($p<0.05$) な変数の回帰係数を用いて、Sullivan らの手法⁵⁴により CCI=1 を対照とした指標の作成を行った。ここで、各処置に対応する重みは、回帰係数を CCI=1 の回帰係数で割ったものを整数に近似したもの、と定義される。すなわち、各処置の重みは、死亡に与える影響の相対的な大きさである。各患者で実施された処置についての重みの和が各患者の重症度指標として扱える。本研究では、この指標を **Severity Index for Inpatients (SII)** と名付けた。

指標の検証

Validation cohort の各患者について、SII を計算した。SII の値の分布を確認した上で、在院死亡をアウトカム、SII のみを独立変数とするロジスティック回帰

分析 (model 1) により、SII の各値における予測死亡割合と実際の死亡割合を比較した。

また、在院死亡をアウトカムとし、独立変数を変化させてロジスティック回帰モデルを複数作成し、それぞれのモデルで c 統計量を用いてモデルの識別能を評価した。各モデルに投入した変数を下記の通りである。model 2 は DAdm・年齢・性別、model 3 は DAdm・年齢・性別・CCI、model 4 は DAdm・年齢・性別・CCI・SII。さらに、model 3 と model 4 の間で integrated discrimination improvement (IDI)⁵⁵ を計算し、SII を加えることによるモデルの改善を定量的に評価した。加えて、model 4 において ω 統計量⁵⁶ を計算することで、他の 4 変数と比較した SII の貢献度を評価し、Hosmer-Lemeshow プロットによりモデルの当てはまりを検討した。

【研究 5】診療情報データベースにおける重症度指標(Severity Index for Inpatients)の妥当性検証

研究対象

本研究は、【研究 4】の追加解析として行った。対象者は、【研究 4】の validation cohort と同じである。

変数

DPC データに含まれ、SII の作成には使用しなかった入院時点での診療情報（臨床的指標）を利用した。入院時 JCS は全患者で検証を行った。加えて、急性心筋梗塞の患者では入院時 Killip 分類^{57,58}、心不全の患者では New York Heart Association (NYHA)分類（入院時又は心不全が発症した時点）、肺炎の患者では日本呼吸器学会の重症度分類(A-DROP)⁵⁹⁻⁶¹（入院時、ただし入院に発症した場合は発症時）をそれぞれ検討した。

統計解析

各患者で SII を計算した。DPC データに記録された臨床的指標のカテゴリ間の SII の分布の差を、Kruskal-Wallis の検定を用いて比較した。

【研究 6】市中肺炎に対する抗生剤の de-escalation と経験的投与継続の比較

研究対象

厚生労働科学研究 DPC 研究班データベースを用いて、2010 年 7 月から 2013 年 3 月の間に退院し、入院時年齢が 18 歳以上で、疑い病名を除き DMain が細菌性肺炎（ICD-10 コード：J13, J14, J15）の患者の情報を抽出した。さらに適格基準として、入院当日に抗生剤の経静脈的投与が行われ 4 日目まで継続したこと、入院当日に細菌培養検査と薬剤感受性試験が実施されていること、を設けた。また、妊娠中の患者、全身麻酔を伴う手術を 4 日目までに実施している患者、HIV 感染者、入院 90 日前までに同一の病院に入院していた患者は除外した。起因菌を特定するため、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, other streptococci, または *Escherichia coli*（各々の ICD-10 コード：J13, J14, J15.0, J15.3 and J15.4, or J15.5）による肺炎に限定した。

先行研究⁶²⁻⁶⁴と同様、βラクタム系の抗生剤を抗菌スペクトラムに基づき下記の通り分類した：rank 5（カルバペネム系）、rank 4（抗緑膿菌作用を持つβラクタム系）、rank 3（第 3 世代セフェム）、rank 2（βラクタマーゼ配合アンピシリン）、rank 1（その他）。抗生剤の分類と、研究で扱ったその他の薬剤を Table 6-1 に示す。

Table 6-1. Classification of drugs examined.

β-lactams	
Rank 5: carbapenem	biapenem, doripenem, imipenem/cilastatin, meropenem, panipenem/betamipron
Rank 4: antipseudomonal β-lactam	piperacillin, piperacillin/tazobactam, cefepime, cefoperazone, cefoperazone/sulbactam, ceftazidime, ceftazidime
Rank 3: third-generation cephem	cefbuterazone, cefmenoxime, cefodizime, cefotaxime, ceftriaxone, latamoxef
Rank 2: ampicillin with β-lactamase inhibitor	ampicillin/cloxacillin, ampicillin/sulbactam
Rank 1: other β-lactam	penicillin G, ampicillin, aspoxicillin, cefalotin, cefazolin, cefmetazole, cefminox, cefotiam, flomoxef
Other antimicrobials	
Fluoroquinolone	ciprofloxacin, levofloxacin, pazufloxacin
Macrolide	azithromycin, erythromycin
Aminoglycoside	dibekacin, gentamicin, isepamicin, kanamycin, tobramycin
Tetracycline	minocycline, tigecycline
Lincomycin	clindamycin, lincomycin
Anti-MRSA drug	vancomycin, teicoplanin, linezolid, arbekacin, daptomycin
Antifungal drug	amphotericin B, fluconazole, fosfluconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole, micafungin
Other	aztreonam, chloramphenicol, fosfomycin, quinupristin/dalfopristin, sulfadimethoxine, sulfamethoxazole/trimethoprim
Other drugs	
Protease inhibitor	gabexate mesilate, nafamostat mesilate, ulinastatin, sivelestat sodium
Anticoagulant	heparin, dalteparin, enoxaparin, danaparoid, fondaparinux, thrombomodulin

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

各患者について、入院各日で抗生剤の rank を特定した。複数の種類が投与されていた場合は、最も高い rank を採用した。入院 1 日目と 4 日目を比較し、rank の増減を検証した。また、各日で投与された抗生剤の種類を数え、種類の増減を

調査した。Escalation 群は rank の増加または種類の増加、経験的投与継続群 (continuation 群) は rank・種類とも不変と定義した。De-escalation 群は、rank 不変で種類減少・rank 減少で種類不変・rank 減少で種類も減少のいずれかと定義した。なお、入院日より抗生剤の rank が 1 であった患者は、経験的投与が行われておらず de-escalation の対象外となるため除外した。

変数

肺炎の重症度分類、JCS に加え、【研究 4】で作成した SII を計算し変数とした。CCI は、DCom1~4 より抽出し、Quan らのアルゴリズム⁴¹と重みづけ方法⁴²で計算することで求めた。また、入院初日の各種薬剤の使用、処置の実施を調査し追加の変数とした。市中肺炎に関する臨床試験デザインのガイドライン⁶⁵に従い、15 日以内の全死亡を primary outcome と設定した。また、secondary outcome として、在院死亡割合、在院日数、医療費、*Clostridium difficile* 腸炎 (DPost より ICD-10 コード : A04.7 で抽出) を検証した。

統計解析

死亡率の比較に際しては、市中肺炎に関する臨床試験デザインのガイドライン⁶⁵に従い、非劣性マージンを 5%とした非劣性デザインを用いた。

De-escalation 群と continuation 群で傾向スコアによる 1 対 1 マッチング^{66,67}を行った。治療の割り当て (de-escalation 群と continuation 群) を被説明変数とし、

独立変数として入院時の重症度や薬剤の使用等を用いたロジスティック回帰分析により傾向スコアを推定し、1対1の最近傍非復元抽出によりマッチングを行った。マッチングで許容される傾向スコアの最大値（キャリパー）は傾向スコアの標準偏差の0.25倍に設定した。2群間での比較は **standardized difference** により行い、>10を偏りありとみなした⁶⁸。傾向スコア算出に際し **SII** を加えることが治療割り当ての予測に与える影響を評価するため、独立変数から **SII** を除いたロジスティック回帰分析も実施し、**IDF**⁵⁵を計算した。

また、未測定の交絡因子の影響を考慮し、操作変数法^{67,69}による解析を行った。入院の曜日（火・水曜日 vs 木・金曜日）を操作変数として用いた二変量プロビットモデル⁷⁰による解析を行った。これは、木・金曜日に入院した患者と火・水曜日に入院した患者は同様の病態と想定されるが、週末の影響で4日目までに **de-escalation** が実施される確率が異なるため、**de-escalation** の効果を推定することが可能なためである。95%信頼区間はブートストラップ法（1000回反復）により求めた。なお、土曜～月曜に入院した患者は重症度が異なると考えられたため除外した。

感度分析として、**de-escalation** の基準とした時点を4日目から5日目に変更し、傾向スコアと操作変数法による解析を実施した。

V. 結果

【研究 1】診療情報データベースにおける病名、処置、検査値情報の妥当性

概要と患者特性

時間の制約により、カルテレビューを実施できたのは 3 施設で 80 例、1 施設では 75 例であった（合計 315 症例）。1 施設ではほぼ全例に MRSA 培養検査が施行されており、別の施設では過去のバイタルサインがカルテで閲覧不能であった。このため、前者は細菌培養の解析から除外し、後者は呼吸心拍監視と酸素飽和度測定の解析から除外した。対象患者の中に HIV 感染者はいなかった。

315 例の平均年齢は 66.8 歳（標準偏差 16.7）、183 例（58.1%）が男性であり、15 例（4.8%）が在院中に死亡した。カルテレビュー調査者 2 名の間の一致を Table 1-2 に示す。評価者間の一致は 6 疾患で **near perfect**、7 疾患で **substantial**、2 疾患で **moderate**、1 疾患で **fair** であった。各施設での 16 疾患の頻度も Table 1-2 に示す。悪性腫瘍の頻度が最も高く、疾患の頻度は施設間で差が認められた。

Table 1-2. Frequency of Charlson diseases and inter-reviewer agreements of identification in chart reviews

Diagnoses	Hospital A		Hospital B		Hospital C		Hospital D		All hospitals		Inter-reviewer agreement (kappa)
	(n=80)		(n=80)		(n=75)		(n=80)		(n=315)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Myocardial infarction	5	6.3	1	1.3	11	14.7	6	7.5	23	7.3	0.86
Congestive heart failure	12	15.0	2	2.5	7	9.3	11	13.8	32	10.2	0.82
Peripheral vascular disease	9	11.3	1	1.3	10	13.3	9	11.3	29	9.2	0.71
Cerebrovascular disease	11	13.8	7	8.8	5	6.7	15	18.8	38	12.1	0.61
Dementia	7	8.8	2	2.5	3	4.0	4	5.0	16	5.1	0.83
Chronic pulmonary disease	5	6.3	5	6.3	12	16.0	5	6.3	27	8.6	0.82
Rheumatic disease	1	1.3	2	2.5	1	1.3	3	3.8	7	2.2	0.93
Peptic ulcer disease	2	2.5	1	1.3	5	6.7	1	1.3	9	2.9	0.62
Mild liver disease	4	5.0	7	8.8	3	4.0	8	10.0	22	7.0	0.56
Diabetes without chronic complications	10	12.5	10	12.5	9	12.0	17	21.3	46	14.6	0.76
Diabetes with chronic complications	6	7.5	0	0.0	6	8.0	5	6.3	17	5.4	0.63
Hemiplegia or paraplegia	6	7.5	2	2.5	3	4.0	3	3.8	14	4.4	0.25
Renal disease	4	5.0	3	3.8	5	6.7	3	3.8	15	4.8	0.46
Malignancy ^a	16	20.0	25	31.3	28	37.3	28	35.0	97	30.8	0.83
Moderate or severe liver disease	0	0.0	4	5.0	1	1.3	1	1.3	6	1.9	0.66
Metastatic solid tumor	7	8.8	9	11.3	12	16.0	13	16.3	41	13.0	0.71

^aIncludes leukemia and lymphoma, excludes malignant neoplasm of skin.

病名の妥当性

Charlson 病名の頻度と、DPC データの妥当性の指標を Table 1-3 に示す。

Peptic ulcer disease を除き、DPC データでの頻度はカルテレビューの結果より低かった。DPC データの病名の感度は 0%から 83.5%まで幅広く分布し、7 つの疾患で感度が 50%未満であった。特異度は全ての疾患で 96%以上であった。陽性的中率は 23.1%から 100%まで分布しており、9 つの疾患で 80%以上であった。陰性的中率は全ての疾患で 90%以上であった。CCI は、カルテレビューで平均 2.2、標準偏差 2.9 であり、DPC データでは平均 1.5、標準偏差 2.4 であった。両方で CCI の値が一致している患者は 198 例 (62.9%)、DPC データの方が低い患者は 89 例 (28.3%)、DPC データの方が高い患者は 28 例 (8.9%) であった。

処置の妥当性

各処置の頻度と、DPC データの妥当性の指標を Table 1-4 に示す。4 つの処置では感度は低かったが、その他 6 種類の処置では、感度は 90%を超えていた。特異度は高く、10 種類の処置の中で最も低いものでも 88.5%であった。

検査値の妥当性

カルテレビュー結果と SS-MIX 由来のデータの一致を Table 1-5 に示す。SS-MIX 由来のデータは検証した 13 種類の検査全てで 95%以上の一致率を示した。

Table 1-3. Frequencies of diagnoses and validity indices for the DPC data-based diagnosis identification

Diagnoses	Frequency (charts)		Frequency (DPC data)		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
	n	%	n	%				
Myocardial infarction	23	7.3	13	4.1	52.2	99.7	92.3	96.4
Congestive heart failure	32	10.2	29	9.2	68.8	97.5	75.9	96.5
Peripheral vascular disease	29	9.2	12	3.8	34.5	99.3	83.3	93.7
Cerebrovascular disease	38	12.1	22	7.0	50.0	98.9	86.4	93.5
Dementia	16	5.1	6	1.9	37.5	100.0	100.0	96.8
Chronic pulmonary disease	27	8.6	18	5.7	33.3	96.9	50.0	93.9
Rheumatic disease	7	2.2	5	1.6	57.1	99.7	80.0	99.0
Peptic ulcer disease	9	2.9	13	4.1	33.3	96.7	23.1	98.0
Mild liver disease	22	7.0	13	4.1	36.4	98.3	61.5	95.4
Diabetes without chronic complications	46	14.6	33	10.5	52.2	96.7	72.7	92.2
Diabetes with chronic complications	17	5.4	6	1.9	29.4	99.7	83.3	96.1
Hemiplegia or paraplegia	14	4.4	0	0.0	0.0	100.0		95.6
Renal disease	15	4.8	10	3.2	53.3	99.3	80.0	97.7
Malignancy ^a	97	30.8	86	27.3	83.5	97.7	94.2	93.0
Moderate or severe liver disease	6	1.9	3	1.0	50.0	100.0	100.0	99.0
Metastatic solid tumor	41	13.0	28	8.9	58.5	98.5	85.7	94.1

DPC, Diagnosis Procedure Combination; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

^aIncludes leukemia and lymphoma, excludes malignant neoplasm of skin.

Table 1-4. Frequencies of procedures and validity indices for the DPC data-based diagnosis identification

Procedures	Frequency (charts)		Frequency (DPC data)		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
	n	%	n	%				
Urine tests (general)	74	23.5	77	24.4	98.6	98.3	94.8	99.6
Urine microscopy	35	11.1	36	11.4	97.1	99.3	94.4	99.6
Bacterial microscopy	35	11.1	32	10.2	91.4	100.0	100.0	98.9
Bacterial culture	34	14.5	33	14.0	97.1	100.0	100.0	99.5
Heart rate/respiration monitoring	30	12.8	36	15.3	66.7	92.2	55.6	95.0
Pulse oximetry	209	88.9	47	20.0	21.1	88.5	93.6	12.2
Radiography	161	51.1	158	50.2	97.5	99.4	99.4	97.5
Computed tomography scan	93	29.5	94	29.8	100.0	99.5	98.9	100.0
Peripheral intravenous infusion	165	52.4	122	38.7	72.7	98.7	98.4	76.7
Urinary catheter insertion	29	9.2	27	8.6	65.5	97.2	70.4	96.5

DPC, Diagnosis Procedure Combination; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Table 1-5. Accuracy of laboratory data recorded in the SS-MIX storage

Laboratory data	Same results				Different results				Result		Agreement between charts and SS-MIX (%)
	recorded in		No result		recorded in		Result		recorded in		
	charts and		charts or		charts and		recorded in		SS-MIX		
	SS-MIX		SS-MIX		SS-MIX		charts only		only		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
WBC	195	61.9	115	36.5	3	1.0	1	0.3	1	0.3	98.4
Platelets	194	61.6	115	36.5	3	1.0	1	0.3	2	0.6	98.1
Hemoglobin	192	61.0	115	36.5	6	1.9	1	0.3	1	0.3	97.5
PT-INR	116	36.8	192	61.0	1	0.3	1	0.3	5	1.6	97.8
Na	190	60.3	121	38.4	2	0.6	1	0.3	1	0.3	98.7
AST	194	61.6	116	36.8	2	0.6	1	0.3	2	0.6	98.4
Total											
bilirubin	186	59.0	125	39.7	3	1.0	1	0.3	3	1.0	97.8
Creatinine	197	62.5	115	36.5	1	0.3	1	0.3	1	0.3	99.0
Total											
cholesterol	89	28.3	222	70.5	0	0.0	2	0.6	2	0.6	98.7
CRP	175	55.6	131	41.6	4	1.3	1	0.3	4	1.3	97.1
Glucose	130	41.3	172	54.6	1	0.3	1	0.3	11	3.5	95.9
Hemoglobin											
A1c	58	18.4	252	80.0	0	0.0	2	0.6	3	1.0	98.4
BNP	57	18.1	253	80.3	1	0.3	0	0.0	4	1.3	98.4

AST, aspartate transaminase; BNP, brain natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein; PT-INR, prothrombin time international normalized ratio; SS-MIX, Standardized Structured Medical Record Information Exchange; WBC, white blood cell count.

【研究 2】診療情報データベース上での重症敗血症および播種性血管内凝固症

候群の抽出：病名による方法と処置情報による方法の比較

観察期間中、3 施設で 1528 例の ICU 入室を特定した。このうち 743 例は術後患者であり 168 例は虚血性心疾患の患者であったため除外された。また検査値が欠損していた 2 例と 2 回目以降の ICU 入室 20 例も除外し、595 入院を解析対象とした。患者特性を Table 2-1 に示す。在院死亡は 113 例（19.0%）で認め、このうち 56 例（9.4%）は ICU 在室中の死亡であった。

病名による特定の結果を Table 2-2 に示す。重症敗血症は、Angus の方法では 51 例（8.6%）、Martin の方法では 38 例（6.4%）でそれぞれ特定された。

検査値による定義の結果と、処置による特定の結果を Table 2-3 に示す。検査値によれば重症敗血症は 212 例（35.6%）、DIC は 81 例（13.6%）で定義された。処置情報からは、重症敗血症は 269 例（45.2%）、SIRS は 290 例（48.7%）、DIC は 214 例（36.0%）で特定された。

検査値に基づく定義を至適基準とした場合の、病名に基づく特定と処置に基づく特定の精度の比較を Table 2-4 に示す。重症敗血症と DIC の特定に関して、病名に基づく方法と比較し、処置による方法は感度が高く、特異度が低かった。

Table 2-1. Patient demographics (*n*=595)

Male, <i>n</i> (%)	360	(60.5)
Age, mean (SD)	70.7	(15.1)
Order of ICU admission within hospitalization, <i>n</i> (%)		
First	570	(95.8)
Second (after postsurgical ICU stay)	25	(4.2)
Day of ICU admission, median (IQR)	1	(1, 4)
Length of ICU stay (days), median (IQR)	3	(2, 5)
Length of hospitalization (days), median (IQR)	23	(12, 39)
JCS score, <i>n</i> (%)		
0	442	(74.3)
1–3	79	(13.3)
10–30	26	(4.4)
100–300	48	(8.1)
Main diagnosis ^a , <i>n</i> (%)		
Infectious diseases (A, B)	19	(3.2)
Neoplasms (C, D)	66	(11.1)
Circulatory (I)	264	(44.4)
Respiratory (J)	43	(7.2)
Digestive (K)	66	(11.1)
External causes (S, T)	75	(12.6)
Other	62	(10.4)
Outcomes, <i>n</i> (%)		
In-hospital death	113	(19.0)
In-ICU death	56	(9.4)

ICU, intensive care unit; JCS, Japan Coma Scale.

^aLetters represent International Classification of Diseases Tenth Revision codes.Table 2-2. Identification using recorded diagnoses (*n*=595)

	<i>n</i> (%) of patients identified	
	Angus	Martin
Infection	188 (31.6)	64 (10.8)
Organ failures		
Hematologic	51 (8.6)	52 (8.7)
Renal	25 (4.2)	34 (5.7)
Hepatic	14 (2.4)	14 (2.4)
Severe sepsis	51 (8.6)	33 (5.5)

Table 2-3. Identification using laboratory data or procedures (*n*=595)

	<i>n</i> (%) meeting laboratory data criteria		<i>n</i> (%) meeting procedure criteria	
Infection	371	(62.4)	364	(61.2)
Organ failures				
Hematologic	160	(26.9)	327	(55.0)
Renal	152	(25.5)	69	(11.6)
Hepatic	91	(15.3)	5	(0.8)
SIRS	N/A		290	(48.7)
Severe sepsis	212	(35.6)	269	(45.2)
DIC	81	(13.6)	214	(36.0)

SIRS, systemic inflammatory response syndrome; DIC, disseminated intravascular coagulation.

Table 2-4. Comparisons between diagnosis-based, procedure-based, and laboratory-data-based identifications

		Laboratory data-positive		Laboratory data-negative		Predictive value
		<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	%
Infection						
Angus	+	150	(40.4)	38	(17.0)	79.8
	–	221	(59.6)	186	(83.0)	45.7
Martin	+	61	(16.4)	3	(1.3)	95.3
	–	310	(83.6)	221	(98.7)	41.6
Procedure	+	267	(72.0)	97	(43.3)	73.4
	–	104	(28.0)	127	(56.7)	55.0
Total		371		224		
Severe sepsis						
Angus	+	46	(21.7)	5	(1.3)	90.2
	–	166	(78.3)	378	(98.7)	69.5
Martin	+	31	(14.6)	2	(0.5)	93.9
	–	181	(85.4)	381	(99.5)	67.8
Procedure	+	136	(64.2)	133	(34.7)	50.6
	–	76	(35.8)	250	(65.3)	76.7
Total		212		383		

Table 2-4(continued). Comparisons between diagnosis-based, procedure-based, and laboratory-data-based identifications

		Laboratory data-positive		Laboratory data-negative		Predictive value
		<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	%
DIC						
Diagnosis	+	29	(35.8)	9	(1.8)	76.3
	–	52	(64.2)	505	(98.2)	90.7
Procedure	+	45	(55.6)	169	(32.9)	21.0
	–	36	(44.4)	345	(67.1)	90.6
Total		81		514		
Organ failure (hematologic)						
Angus	+	40	(25.0)	11	(2.5)	78.4
	–	120	(75.0)	424	(97.5)	77.9
Martin	+	40	(25.0)	12	(2.8)	76.9
	–	120	(75.0)	423	(97.2)	77.9
Procedure	+	110	(68.8)	217	(49.9)	33.6
	–	50	(31.3)	218	(50.1)	81.3
Total		160		435		
Organ failure (renal)						
Angus	+	20	(13.2)	5	(1.1)	80.0
	–	132	(86.8)	438	(98.9)	76.8
Martin	+	29	(19.1)	5	(1.1)	85.3
	–	123	(80.9)	438	(98.9)	78.1
Procedure	+	60	(39.5)	9	(2.0)	87.0
	–	92	(60.5)	434	(98.0)	82.5
Total		152		443		
Organ failure (hepatic)						
Angus	+	9	(9.9)	5	(1.0)	64.3
	–	82	(90.1)	499	(99.0)	85.9
Martin	+	9	(9.9)	5	(1.0)	64.3
	–	82	(90.1)	499	(99.0)	85.9
Procedure	+	2	(2.2)	3	(0.6)	40.0
	–	89	(97.8)	501	(99.4)	84.9
Total		91		504		

DIC, disseminated intravascular coagulation.

死亡率の比較を Table 2-5 に示す。検査値で重症敗血症に該当する患者の中で、Angus らの方法で該当する患者と非該当の患者の間には死亡率に有意な差があった。Martin らの方法でも有意ではないものの同様の傾向が見られた。検査値で DIC と該当する患者の中では、病名で該当の患者と非該当の患者では死亡率に有意な差は認めなかった。一方、検査値で重症敗血症に該当する患者および検査値で DIC に該当する患者の中で、処置で該当する患者と非該当の患者の間に死亡率の有意な差は認めなかった。

Table 2-5. Comparisons of mortality rates

		Laboratory data-positive		Laboratory data-negative		All	
		Mortality rate, % (n)	P	Mortality rate, % (n)	P	Mortality rate, % (n)	P
Severe sepsis							
Angus	+	56.5 (26 / 46)	0.002	20.0 (1 / 5)	0.391	52.9 (27 / 51)	<0.001
	-	30.7 (51 / 166)		9.3 (35 / 378)		15.8 (86 / 544)	
Martin	+	48.4 (15 / 31)	0.158	50.0 (1 / 2)	0.179	48.5 (16 / 33)	<0.001
	-	34.3 (62 / 181)		9.2 (35 / 381)		17.3 (97 / 465)	
Procedure	+	38.2 (52 / 136)	0.460	6.0 (8 / 133)	0.140	22.3 (60 / 269)	0.074
	-	32.9 (25 / 76)		11.2 (28 / 250)		16.3 (53 / 326)	
Total		36.3 (77 / 212)		9.4 (36 / 383)		19.0 (113 / 595)	
DIC							
Diagnosis	+	62.1 (18 / 29)	0.485	22.2 (2 / 9)	0.339	52.6 (20 / 38)	<0.001
	-	51.9 (27 / 52)		13.1 (66 / 505)		16.7 (93 / 557)	
Procedure	+	53.3 (24 / 45)	0.822	15.4 (26 / 169)	0.333	23.4 (50 / 214)	0.0497
	-	58.3 (21 / 36)		12.2 (42 / 345)		16.5 (63 / 381)	
Total		55.6 (45 / 81)		13.2 (68 / 514)		19.0 (113 / 595)	

DIC, disseminated intravascular coagulation.

【研究 3】診療情報データベース上の処置情報と複数種類に分割された副傷病

名が死亡予測モデルの精度に与える影響

患者特性と傷病名の分類

合計 498,650 例の入院が選択基準を満たした。平均年齢は 73.9 歳（標準偏差 14.4）であり、289,859 例（58.1%）が男性であった。入院当日に CT、酸素投与、尿道カテーテル挿入、昇圧剤の使用があった患者は、各々 244,314 例（49.0%）、165,101 例（33.1%）、101,414 例（20.3%）、43,633 例（8.8%）であった。全体の 13.1%（65,140 例）が死亡し、在院日数中央値は 14 日（IQR: 9–24）、医療費の中央値は 579,638 円（IQR: 362,311.5 円–1,032,019 円）であった。DMain の分類と、DMain と同一の傷病名が DAdm および DRes1 に記載されていたかを Table 3-1 に示す。10.4%、3.4%で、DMain と異なった傷病名が DAdm、DRes1 にそれぞれ記載されていた。

DCom と DPost に記録されていた病名の数 Table 3-2 に示す。52.8%（n=263,198）の患者で、DCom に 4 つの病名が記載されていた。また、52.0%（n=259,065）の患者で少なくとも 1 つの病名が DPost に記載されていた。DCom に 4 つの病名が記載されていた患者のうち、66.9%（n=176,011）で少なくとも 1 つの病名が DPost に記載されていた。

Table 3-1. Comparison of diagnoses

DMain	n	DAdm				DRes1			
		DMain		Other		DMain		Other	
Acute myocardial infarction	37,396	34,440	(92.1%)	2,956	(7.9%)	36,405	(97.3%)	991	(2.7%)
Congestive heart failure	118,806	106,803	(89.9%)	12,003	(10.1%)	113,391	(95.4%)	5,415	(4.6%)
Acute cerebrovascular disease	142,536	132,991	(93.3%)	9,545	(6.7%)	140,394	(98.5%)	2,142	(1.5%)
Gastrointestinal hemorrhage	51,637	47,397	(91.8%)	4,240	(8.2%)	49,314	(95.5%)	2,323	(4.5%)
Pneumonia	125,233	111,146	(88.8%)	14,087	(11.2%)	120,347	(96.1%)	4,886	(3.9%)
Septicemia	23,042	13,798	(59.9%)	9,244	(40.1%)	21,681	(94.1%)	1,361	(5.9%)
All	498,650	446,575	(89.6%)	52,075	(10.4%)	481,532	(96.6%)	17,118	(3.4%)

DMain, main diagnosis; DAdm, admission-precipitating diagnosis; DRes1, most resource-consuming diagnosis

Table 3-2. Number of recorded diagnoses in DCom and DPost

DPost											
	0		1		2		3		4		Total
DCom	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
0	33,219	(78.0%)	4,897	(11.5%)	2,135	(5.0%)	1,127	(2.6%)	1,209	(2.8%)	42,587
1	37,679	(68.9%)	8,642	(15.8%)	3,989	(7.3%)	2,185	(4.0%)	2,223	(4.1%)	54,718
2	40,973	(62.5%)	11,800	(18.0%)	5,906	(9.0%)	3,271	(5.0%)	3,555	(5.4%)	65,505
3	40,527	(55.8%)	14,014	(19.3%)	7,766	(10.7%)	4,728	(6.5%)	5,607	(7.7%)	72,642
4	87,187	(33.1%)	49,615	(18.9%)	34,915	(13.3%)	25,803	(9.8%)	65,678	(25.0%)	263,198
Total	239,585	(48.0%)	88,968	(17.8%)	54,711	(11.0%)	37,114	(7.4%)	78,272	(15.7%)	498,650

DCom, comorbidities present on admission; DPost, conditions arising after admission

異なるモデルを用いた場合の併存症の割合

モデル 1~4 を用いて求めた、Charlson 病名の有病割合を Table3-3 に、Elixhauser 病名の有病割合を Table 3-4 にそれぞれ示す。なお、これらはモデル 1 を基準に頻度の高い 10 疾患のみを示している。多くの疾患で、モデル 1 と比較しモデル 2 とモデル 3 で頻度が高かった。また、このモデル間の差の大きさは、併存症の種類および主病名の種類によって異なっていた。

併存症および処置の実施と院内死亡との関連

処置を含まず各モデルで死亡をアウトカムとしてロジスティック回帰分析を行った際の c 統計量を Table 3-5 に示す。各疾患を変数として投入した場合、index を計算して投入した場合に比べて高い識別能を示した。また、モデル 2 とモデル 4 で識別能がやや高くなっていた。また、Chalson および Elixahauser の index を用いたモデルに入院日の 4 種類の処置の実施を加えた結果を Table 3-6 および Table 3-7 にそれぞれ示す。いずれの処置も、在院死亡と強く関連していた。

Table 3-3. Prevalence of ten most frequently recorded Charlson comorbidities by different models

Charlson Comorbidity	Model	Main diagnosis						
		Acute	Congestive	Acute	Gastrointestinal	Pneumonia	Septicemia	All
		myocardial infarction (n=37,396)	heart failure (n=118,806)	cerebrovascular disease (n=142,536)	hemorrhage (n=51,637)	(n=125,233)	(n=23,042)	(n=498,650)
Myocardial infarction	1	3.1%	9.5%	1.1%	1.4%	1.5%	1.5%	3.4%
	2	4.1%	10.1%	1.3%	1.6%	1.7%	1.8%	3.8%
	3	92.7%	9.8%	1.2%	1.4%	1.5%	1.6%	10.2%
	4	93.0%	10.3%	1.4%	1.6%	1.7%	1.9%	10.5%
Congestive heart failure	1	28.1%	8.1%	5.8%	5.0%	15.5%	10.1%	10.6%
	2	34.6%	9.9%	7.0%	5.8%	17.0%	12.5%	12.4%
	3	28.8%	91.1%	5.9%	5.0%	15.7%	10.8%	30.5%
	4	35.3%	91.4%	7.1%	5.8%	17.3%	13.1%	32.0%
Cerebrovascular disease	1	4.8%	7.3%	16.5%	5.5%	8.6%	8.6%	9.9%
	2	6.1%	8.9%	20.4%	6.1%	9.5%	10.1%	11.9%
	3	4.9%	7.4%	95.2%	5.5%	8.7%	8.9%	32.5%
	4	6.2%	9.0%	95.7%	6.1%	9.6%	10.4%	33.5%
Dementia	1	1.5%	4.0%	4.4%	2.5%	5.9%	4.9%	4.3%
	2	1.7%	4.6%	4.8%	2.8%	6.4%	5.4%	4.8%
	3	1.5%	4.0%	4.4%	2.5%	5.9%	4.9%	4.3%
	4	1.7%	4.6%	4.9%	2.8%	6.4%	5.5%	4.8%
Chronic pulmonary disease	1	2.3%	7.0%	2.2%	2.3%	21.9%	4.1%	8.4%
	2	2.9%	8.6%	2.8%	2.9%	24.0%	5.1%	9.6%
	3	2.3%	7.1%	2.2%	2.3%	22.3%	4.2%	8.5%
	4	2.9%	8.7%	2.8%	2.9%	24.3%	5.2%	9.7%
Peptic ulcer disease	1	8.4%	4.4%	7.9%	9.5%	4.1%	4.2%	6.1%
	2	16.5%	9.5%	13.3%	14.2%	7.4%	8.9%	11.0%
	3	8.4%	4.4%	7.9%	52.4%	4.1%	4.4%	10.6%
	4	16.5%	9.5%	13.3%	56.4%	7.4%	9.1%	15.4%
Diabetes without chronic complication	1	22.9%	17.7%	16.8%	10.4%	13.0%	14.1%	15.7%
	2	24.5%	18.7%	17.6%	11.0%	13.6%	15.1%	16.6%
	3	23.0%	17.7%	16.8%	10.5%	13.1%	14.3%	15.8%
	4	24.5%	18.7%	17.6%	11.0%	13.7%	15.2%	16.6%
Diabetes with chronic complication	1	4.9%	7.7%	3.9%	2.5%	3.4%	5.3%	4.7%
	2	5.2%	8.1%	4.1%	2.6%	3.5%	5.6%	4.9%
	3	4.9%	7.7%	3.9%	2.5%	3.4%	5.4%	4.7%
	4	5.2%	8.1%	4.1%	2.6%	3.5%	5.7%	4.9%
Renal disease	1	4.0%	13.5%	3.1%	5.3%	4.3%	9.5%	6.5%
	2	4.3%	14.7%	3.3%	5.5%	4.6%	10.4%	7.0%
	3	4.0%	13.7%	3.1%	5.3%	4.4%	9.7%	6.6%
	4	4.3%	14.9%	3.3%	5.5%	4.6%	10.6%	7.0%
Malignancy	1	2.4%	4.4%	3.4%	8.8%	9.8%	12.3%	6.1%
	2	2.7%	5.0%	3.8%	9.7%	10.3%	13.1%	6.7%
	3	2.4%	4.4%	3.5%	8.9%	10.0%	13.4%	6.3%
	4	2.8%	5.1%	3.9%	9.8%	10.4%	14.2%	6.8%

Table 3-4. Prevalence of ten most frequently recorded Elixhauser comorbidities by different models

Elixhauser Comorbidity	Model	Main diagnosis						
		Acute	Congestive	Acute	Gastrointestinal	Pneumonia	Septicemia	All
		myocardial	heart failure	cerebrovascular	hemorrhage	(n=125,233)	(n=23,042)	(n=498,650)
		infarction (n=37,396)	(n=118,806)	disease (n=142,536)	(n=51,637)			
Congestive heart failure	1	28.1%	8.1%	5.8%	5.0%	15.5%	10.1%	10.6%
	2	34.6%	9.9%	7.0%	5.8%	17.0%	12.5%	12.4%
	3	28.8%	91.1%	5.9%	5.0%	15.7%	10.8%	30.5%
	4	35.3%	91.4%	7.1%	5.8%	17.3%	13.1%	32.0%
Cardiac arrhythmias	1	12.9%	32.0%	12.3%	5.4%	6.2%	5.7%	14.5%
	2	19.5%	35.7%	14.0%	6.2%	7.2%	7.9%	16.8%
	3	13.1%	32.5%	12.4%	5.4%	6.2%	5.8%	14.6%
	4	19.7%	36.1%	14.0%	6.2%	7.3%	7.9%	16.9%
Hypertension	1	60.1%	49.8%	50.0%	19.2%	23.1%	17.2%	39.3%
	2	64.3%	54.9%	53.1%	21.8%	25.9%	20.3%	42.8%
	3	60.1%	50.4%	50.0%	19.2%	23.1%	17.2%	39.4%
	4	64.3%	55.4%	53.1%	21.8%	25.9%	20.3%	42.9%
Chronic pulmonary disease	1	2.3%	7.0%	2.2%	2.3%	21.9%	4.1%	8.4%
	2	2.9%	8.6%	2.8%	2.9%	24.0%	5.1%	9.6%
	3	2.3%	7.1%	2.2%	2.3%	22.3%	4.2%	8.5%
	4	2.9%	8.7%	2.8%	2.9%	24.3%	5.2%	9.7%
Diabetes, uncomplicated	1	21.3%	15.8%	15.6%	9.7%	12.1%	12.7%	14.4%
	2	22.7%	16.8%	16.3%	10.3%	12.6%	13.6%	15.2%
	3	21.3%	15.8%	15.6%	9.7%	12.1%	12.8%	14.5%
	4	22.7%	16.8%	16.3%	10.3%	12.7%	13.7%	15.2%
Diabetes, complicated	1	6.5%	9.5%	5.0%	3.2%	4.3%	6.7%	5.9%
	2	6.9%	9.9%	5.2%	3.4%	4.4%	7.1%	6.2%
	3	6.5%	9.5%	5.0%	3.2%	4.3%	6.9%	5.9%
	4	6.9%	10.0%	5.3%	3.4%	4.4%	7.2%	6.2%
Renal failure	1	4.0%	13.5%	3.1%	5.3%	4.3%	9.5%	6.5%
	2	4.3%	14.7%	3.3%	5.5%	4.6%	10.4%	7.0%
	3	4.0%	13.7%	3.1%	5.3%	4.3%	9.7%	6.5%
	4	4.3%	14.8%	3.3%	5.5%	4.6%	10.6%	7.0%
Peptic ulcer excluding bleeding	1	7.7%	4.0%	6.5%	6.8%	3.7%	3.3%	5.2%
	2	14.5%	8.5%	10.6%	10.5%	6.5%	6.9%	9.2%
	3	7.7%	4.0%	6.5%	7.0%	3.8%	3.3%	5.2%
	4	14.5%	8.5%	10.6%	10.6%	6.5%	6.9%	9.2%
Solid tumor without metastasis	1	2.2%	3.9%	3.2%	8.4%	8.8%	10.6%	5.6%
	2	2.5%	4.5%	3.6%	9.3%	9.3%	11.3%	6.1%
	3	2.3%	3.9%	3.3%	8.5%	8.9%	11.6%	5.7%
	4	2.6%	4.5%	3.6%	9.4%	9.4%	12.3%	6.2%
Fluid and electrolyte disorders	1	1.2%	3.9%	2.5%	5.1%	7.6%	8.8%	4.6%
	2	2.8%	7.0%	3.8%	6.2%	9.3%	11.3%	6.5%
	3	1.3%	4.4%	2.6%	5.3%	8.2%	9.8%	5.0%
	4	2.8%	7.5%	3.9%	6.5%	9.8%	12.3%	6.8%

Table 3-5. C-statistics of different models

	Strict comorbidity (model 1)		Complication-inclusive (model 2)		On-admission (model 3)		All secondary diagnoses (model 4)	
	c- statistic	(95% CI)	c- statistic	(95% CI)	c- statistic	(95% CI)	c- statistic	(95% CI)
Charlson (17 diseases)	0.708	(0.706-0.710)	0.717	(0.715-0.719)	0.710	(0.708-0.712)	0.717	(0.715-0.719)
Elixhauser (30 diseases)	0.744	(0.742-0.746)	0.763	(0.761-0.765)	0.744	(0.742-0.746)	0.762	(0.761-0.764)
Charlson (index)	0.690	(0.688-0.692)	0.691	(0.688-0.693)	0.688	(0.686-0.691)	0.689	(0.687-0.691)
Elixhauser (index)	0.690	(0.687-0.692)	0.692	(0.690-0.695)	0.688	(0.686-0.691)	0.691	(0.689-0.693)

CI, confidence interval

Table 3-6. Multivariable analyses, Charlson index

	Model without procedures							
	Strict comorbidity		Complication-inclusive		On-admission (model		Broad secondary	
	(model 1)		(model 2)		3)		(model 4)	
	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
Sex (Male)	1.01	(0.99-1.03)	1.01	(0.99-1.03)	1.01	(0.99-1.03)	1.01	(0.99-1.03)
Age	1.05*	(1.04-1.05)	1.05*	(1.04-1.05)	1.05*	(1.04-1.05)	1.05*	(1.04-1.05)
Main diagnosis								
Acute myocardial infarction	Ref		Ref		Ref		Ref	
Congestive heart failure	0.57*	(0.55-0.59)	0.57*	(0.55-0.59)	0.49*	(0.48-0.51)	0.49*	(0.47-0.51)
Acute cerebrovascular disease	0.90*	(0.87-0.93)	0.90*	(0.87-0.93)	0.89*	(0.87-0.92)	0.90*	(0.87-0.93)
Gastrointestinal hemorrhage	0.27*	(0.26-0.29)	0.27*	(0.26-0.29)	0.27*	(0.25-0.28)	0.27*	(0.26-0.28)
Pneumonia	0.56*	(0.54-0.58)	0.57*	(0.55-0.59)	0.57*	(0.55-0.59)	0.57*	(0.55-0.59)
Septicemia	2.25*	(2.16-2.34)	2.25*	(2.16-2.34)	2.25*	(2.16-2.34)	2.25*	(2.16-2.34)
Charlson index	1.10*	(1.09-1.10)	1.11*	(1.10-1.11)	1.09*	(1.08-1.09)	1.10*	(1.09-1.10)
	Model with procedures							
	Strict comorbidity		Complication-inclusive		On-admission (model		Broad secondary	
	(model 1)		(model 2)		3)		(model 4)	
	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
Sex (Male)	1.06*	(1.04-1.08)	1.05*	(1.04-1.07)	1.06*	(1.04-1.08)	1.06*	(1.04-1.08)
Age	1.04*	(1.04-1.05)	1.04*	(1.04-1.05)	1.04*	(1.04-1.05)	1.04*	(1.04-1.05)
Main diagnosis								
Acute myocardial infarction	Ref		Ref		Ref		Ref	
Congestive heart failure	0.83*	(0.80-0.86)	0.84*	(0.81-0.87)	0.71*	(0.68-0.74)	0.71*	(0.68-0.74)
Acute cerebrovascular disease	2.00*	(1.92-2.08)	2.02*	(1.94-2.10)	1.99*	(1.92-2.07)	2.01*	(1.93-2.10)
Gastrointestinal hemorrhage	0.49*	(0.47-0.52)	0.50*	(0.47-0.52)	0.48*	(0.46-0.51)	0.49*	(0.46-0.51)
Pneumonia	1.11*	(1.07-1.16)	1.12*	(1.07-1.16)	1.12*	(1.07-1.16)	1.12*	(1.08-1.17)
Septicemia	2.99*	(2.86-3.14)	3.00*	(2.86-3.14)	2.99*	(2.86-3.13)	3.00*	(2.86-3.14)
Charlson index	1.11*	(1.10-1.12)	1.12*	(1.11-1.13)	1.10*	(1.09-1.11)	1.11*	(1.10-1.12)
Procedure								
Computed tomography scan	1.48*	(1.45-1.51)	1.48*	(1.45-1.51)	1.48*	(1.45-1.51)	1.48*	(1.45-1.51)
Oxygen administration	1.64*	(1.61-1.67)	1.64*	(1.61-1.67)	1.64*	(1.61-1.67)	1.64*	(1.60-1.67)
Urinary catheter insertion	1.92*	(1.89-1.96)	1.92*	(1.88-1.96)	1.92*	(1.88-1.96)	1.92*	(1.88-1.96)
Use of catecholamines or vasopressin	5.54*	(5.40-5.70)	5.56*	(5.41-5.72)	5.56*	(5.41-5.71)	5.58*	(5.43-5.73)

OR, odds ratio; CI, confidence interval

*: $P < 0.05$

Table 3-7. Multivariable analyses, Elixhauser index

	Model without procedures							
	Strict comorbidity		Complication-inclusive		On-admission (model		Broad secondary	
	(model 1)		(model 2)		3)		(model 4)	
	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
Sex (Male)	1.01	(0.99-1.02)	1.00	(0.98-1.02)	1.01	(0.99-1.03)	1.00	(0.98-1.02)
Age	1.05*	(1.04-1.05)	1.05*	(1.04-1.05)	1.05*	(1.04-1.05)	1.04*	(1.04-1.05)
Main diagnosis								
Acute myocardial infarction	Ref		Ref		Ref		Ref	
Congestive heart failure	0.55*	(0.54-0.57)	0.56*	(0.54-0.58)	0.48*	(0.46-0.49)	0.46*	(0.44-0.47)
Acute cerebrovascular disease	0.90*	(0.87-0.93)	0.91*	(0.88-0.95)	0.89*	(0.87-0.92)	0.91*	(0.88-0.94)
Gastrointestinal hemorrhage	0.28*	(0.27-0.29)	0.29*	(0.28-0.30)	0.28*	(0.26-0.29)	0.29*	(0.27-0.30)
Pneumonia	0.57*	(0.55-0.59)	0.58*	(0.56-0.60)	0.57*	(0.55-0.59)	0.58*	(0.56-0.60)
Septicemia	2.26*	(2.17-2.35)	2.26*	(2.17-2.36)	2.25*	(2.16-2.35)	2.25*	(2.16-2.35)
Elixhauser index	1.03*	(1.03-1.03)	1.04*	(1.04-1.04)	1.03*	(1.02-1.03)	1.04*	(1.03-1.04)
	Model with procedures							
	Strict comorbidity		Complication-inclusive		On-admission (model		Broad secondary	
	(model 1)		(model 2)		3)		(model 4)	
	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
Sex (Male)	1.05*	(1.03-1.07)	1.05*	(1.03-1.07)	1.06*	(1.04-1.08)	1.05*	(1.03-1.07)
Age	1.04*	(1.04-1.05)	1.04*	(1.04-1.05)	1.04*	(1.04-1.05)	1.04*	(1.04-1.05)
Main diagnosis								
Acute myocardial infarction	Ref		Ref		Ref		Ref	
Congestive heart failure	0.81*	(0.78-0.85)	0.83*	(0.79-0.86)	0.70*	(0.67-0.73)	0.68*	(0.65-0.71)
Acute cerebrovascular disease	1.98*	(1.91-2.06)	2.02*	(1.94-2.10)	1.98*	(1.90-2.06)	2.02*	(1.94-2.10)
Gastrointestinal hemorrhage	0.51*	(0.48-0.53)	0.53*	(0.50-0.55)	0.50*	(0.48-0.53)	0.52*	(0.50-0.55)
Pneumonia	1.13*	(1.08-1.18)	1.14*	(1.10-1.19)	1.13*	(1.09-1.18)	1.15*	(1.10-1.19)
Septicemia	3.01*	(2.88-3.16)	3.02*	(2.88-3.16)	3.01*	(2.87-3.15)	3.01*	(2.87-3.15)
Elixhauser index	1.03*	(1.03-1.03)	1.04*	(1.04-1.04)	1.03*	(1.02-1.03)	1.03*	(1.03-1.04)
Procedure								
Computed tomography scan	1.48*	(1.45-1.51)	1.48*	(1.45-1.51)	1.48*	(1.45-1.51)	1.48*	(1.45-1.51)
Oxygen administration	1.64*	(1.60-1.67)	1.63*	(1.60-1.66)	1.64*	(1.60-1.67)	1.63*	(1.60-1.66)
Urinary catheter insertion	1.91*	(1.88-1.95)	1.90*	(1.86-1.94)	1.91*	(1.87-1.95)	1.90*	(1.86-1.94)
Use of catecholamines or vasopressin	5.50*	(5.36-5.66)	5.50*	(5.35-5.65)	5.52*	(5.37-5.67)	5.52*	(5.37-5.67)

OR, odds ratio; CI, confidence interval

*: $P < 0.05$

【研究 4】診療情報データベース上の処置情報を用いた入院患者の重症度指標の作成

患者特性

観察期間中に 604,579 例が 6 種類の疾患のいずれかで入院していた。このうち 65,194 例が入院日に ICU に入室（n=59,995）または心肺蘇生・人工心肺を使用した（n=7019）ため除外され、残りの 539,385 例が分析対象となった。これらの患者では、平均年齢は 74.1 歳で、57.5%が男性であり、在院死亡割合は 9.5%であった。ランダムに 2 群に分けた結果、270,054 例が derivation cohort、269,331 例が validation cohort に分けられた。患者特性を Table 4-2 に示す。2 群間では患者特性に差を認めなかった。

指標の作成

検証した処置のうち、実施頻度が 1%以上のものは 38 種類であった。単変量解析の結果を Table 4-3 に示す。死亡と関連が認められた 28 種類の処置のうち、11 種類が 5 つの組で相関していた。そこで、3 種類の血液検査、2 種類の尿検査、2 種類の細菌検査は、それぞれいずれかの実施として統合した。また、中心静脈注射は中心静脈カテーテル挿入と、酸素投与は酸素飽和度測定と相関していた。これらは通常は順に実施されるものであるため、後続する中心

静脈注射と酸素投与は除外した。22 の変数と DAdm、年齢、性別、CCI をロジスティック回帰分析に投入した結果を Table 4-4 に示す。CCI=1 と死亡の間に有意な関連が認められなかったため、各係数の重みづけに際しては CCI=2 の係数を 2 で割ったものを対照とした。計算された各処置の重みも Table 4-4 に示す。

Table 4-2. Characteristics of patients included in the study

	Derivation cohort	Validation cohort	All patients
Total number	270 054	269 331	539 385
Admission-precipitating diagnosis, n (%)			
Acute myocardial infarction	10 421 (3.9)	10 176 (3.8)	20 597 (3.8)
Congestive heart failure	56 970 (21.1)	56 927 (21.1)	113 897 (21.1)
Acute cerebrovascular disease	89 983 (33.3)	90 071 (33.4)	180 054 (33.4)
Gastrointestinal hemorrhage	35 073 (13.0)	34 429 (12.8)	69 502 (12.9)
Pneumonia	68 387 (25.3)	68 386 (25.4)	136 773 (25.4)
Septicemia	9220 (3.4)	9342 (3.5)	18 562 (3.4)
Male, n (%)	155 273 (57.5)	154 857 (57.5)	310 130 (57.5)
Age, mean (SD)	74.1 (14.2)	74.1 (14.2)	74.1 (14.2)
Age by category, n (%)			
<60	37 363 (13.8)	37 425 (13.9)	74 788 (13.9)
60–69	47 235 (17.5)	46 833 (17.4)	94 068 (17.4)
70–79	73 468 (27.2)	73 509 (27.3)	146 977 (27.2)
80–89	84 965 (31.5)	84 964 (31.5)	169 929 (31.5)
≥90	27 023 (10.0)	26 600 (9.9)	53 623 (9.9)
Charlson comorbidity index, n (%)			
0	162 038 (60.0)	161 597 (60.0)	323 635 (60.0)
1	34 307 (12.7)	34 015 (12.6)	68 322 (12.7)
2	52 841 (19.6)	52 688 (19.6)	105 529 (19.6)
≥3	20 868 (7.7)	21 031 (7.8)	41 899 (7.8)
In-hospital death, n (%)	25 638 (9.5)	25 449 (9.4)	51 087 (9.5)
Length of stay in days, median (IQR)	15 (9–29)	15 (9–29)	15 (9–29)

IQR – interquartile range

SD – standard deviation

Table 4-3. Procedures with $\geq 1\%$ prevalence in the derivation cohort

	Surviving patients		Deceased patients		<i>P</i> value ^a
	(n = 244 416)		(n = 25 638)		
	%	(n)	%	(n)	
Blood chemistry tests	87.2	(213 046)	89.5	(22 949)	<0.001
Hematology tests	86.1	(210 402)	88.6	(22 704)	<0.001
Plasma protein immunology tests	81.0	(198 064)	85.4	(21 896)	<0.001
Radiography	78.1	(190 981)	81.6	(20 922)	<0.001
Electrocardiogram	69.3	(169 490)	69.7	(17 869)	0.244 #
Peripheral intravenous infusion	65.1	(159 043)	72.5	(18 581)	<0.001
Coagulation tests	59.5	(145 418)	62.2	(15 937)	<0.001
Computed tomography scan	50.6	(123 559)	62.2	(15 938)	<0.001
Infectious disease immunology tests	50.5	(123 481)	49.2	(12 622)	<0.001 †
Hepatitis virus tests	39.5	(96 552)	37.8	(9681)	<0.001 †
Heart rate/respiration monitoring	37.4	(91 457)	49.8	(12 770)	<0.001
Pulse oximetry	34.9	(85 254)	51.2	(13 128)	<0.001
Oxygen administration	30.5	(74 526)	54.5	(13 961)	<0.001
Urine tests (general)	32.0	(78 225)	35.3	(9046)	<0.001
Endocrinology tests	28.3	(69 282)	32.1	(8222)	<0.001
Bacterial culture	25.0	(61 069)	34.5	(8852)	<0.001
Urine microscopy	21.6	(52 891)	24.2	(6211)	<0.001
Immunohematology tests	21.8	(53 197)	21.4	(5486)	0.175 #
Bacterial microscopy	20.1	(49 180)	27.8	(7127)	<0.001
Urinary catheter insertion	18.0	(43 933)	37.2	(9534)	<0.001
Ultrasound imaging	18.9	(46 118)	18.8	(4830)	0.909 #
Magnetic resonance imaging	18.6	(45 489)	10.2	(2615)	<0.001 †
Acid-fast bacilli culture	8.5	(20 879)	10.6	(2727)	<0.001
Bacterial drug susceptibility tests	7.2	(17 667)	12.7	(3267)	<0.001
Sputum suction	5.3	(13 061)	22.2	(5680)	<0.001
Use of catecholamines or vasopressin	5.1	(12 371)	12.3	(3143)	<0.001
Red blood cell transfusion	5.0	(12 268)	5.2	(1324)	0.313 #
Nucleic acid amplification tests	3.7	(9102)	4.6	(1178)	<0.001
Tumor markers	3.3	(8018)	2.6	(667)	<0.001 †
Invasive arterial pressure measurement	2.3	(5649)	4.4	(1130)	<0.001
Autoantibody tests	2.3	(5740)	1.9	(488)	<0.001 †
Urine chemistry tests	2.1	(5130)	2.6	(654)	<0.001
Gastric drainage tube insertion	1.6	(3993)	6.1	(1559)	<0.001
Central venous catheter insertion	1.2	(2997)	5.3	(1346)	<0.001
Intratracheal intubation	0.9	(2252)	7.7	(1963)	<0.001
Stool tests	1.4	(3377)	1.2	(311)	0.027 †
Central venous infusion	1.0	(2467)	4.5	(1163)	<0.001
Temporary urinary catheterization	1.0	(2465)	1.4	(352)	<0.001

Not significant.

† Significantly associated with decreased risk of death.

Table 4-4. Result of logistic regression analysis in the derivation cohort and weights assigned

Variable	β	$\exp(\beta)$	95% CI	P value	Weight
Admission-precipitating diagnosis					
Acute myocardial infarction	Ref				
Congestive heart failure	-0.10	0.90	0.83 – 0.98	0.012	
Acute cerebrovascular disease	-0.11	0.90	0.82 – 0.97	0.010	
Gastrointestinal hemorrhage	-0.51	0.60	0.55 – 0.66	<0.001	
Pneumonia	0.04	1.04	0.95 – 1.13	0.405	
Septicemia	0.73	2.07	1.87 – 2.28	<0.001	
Sex (female)	-0.12	0.89	0.86 – 0.91	<0.001	
Age					
<60	Ref				
60–69	0.35	1.43	1.33 – 1.53	<0.001	
70–79	0.68	1.98	1.86 – 2.11	<0.001	
80–89	1.14	3.12	2.94 – 3.31	<0.001	
≥ 90	1.60	4.96	4.65 – 5.30	<0.001	
Charlson comorbidity index					
0	Ref				
1	0.03	1.03	0.98 – 1.07	0.233	
2	0.18	1.20	1.16 – 1.24	<0.001	
≥ 3	0.72	2.05	1.96 – 2.14	<0.001	
Procedure					
Invasive arterial pressure measurement	-0.30	0.74	0.68 – 0.81	<0.001	-3
Blood tests (excluding coagulation)	-0.26	0.77	0.73 – 0.81	<0.001	-3
Radiography	-0.20	0.82	0.79 – 0.86	<0.001	-2
Urinalyses (excluding chemistry)	-0.18	0.84	0.81 – 0.87	<0.001	-2
Temporary urinary catheterization	-0.18	0.84	0.74 – 0.94	0.004	-1
Endocrinology tests	-0.06	0.94	0.91 – 0.97	<0.001	-1
Bacterial microscopy or culture	-0.05	0.95	0.91 – 0.99	0.019	-1
Acid-fast bacilli culture	-0.04	0.96	0.91 – 1.02	0.206	#
Coagulation tests	-0.03	0.97	0.94 – 1.01	0.117	#
Nucleic acid amplification tests	0.01	1.01	0.93 – 1.09	0.842	#
Bacterial drug susceptibility tests	0.06	1.06	1.01 – 1.12	0.022	1
Urine chemistry tests	0.10	1.10	1.00 – 1.21	0.041	1
Heart rate/respiration monitoring	0.18	1.20	1.16 – 1.24	<0.001	2
Peripheral intravenous infusion	0.18	1.20	1.16 – 1.24	<0.001	2
Computed tomography scan	0.25	1.28	1.24 – 1.32	<0.001	3
Pulse oximetry	0.29	1.33	1.29 – 1.37	<0.001	3
Gastric drainage tube insertion	0.32	1.38	1.27 – 1.50	<0.001	4
Urinary catheter insertion	0.47	1.60	1.55 – 1.66	<0.001	5
Central venous catheter insertion	0.49	1.63	1.49 – 1.77	<0.001	5
Use of catecholamines or vasopressin	0.70	2.02	1.92 – 2.13	<0.001	8
Sputum suction	1.11	3.04	2.92 – 3.16	<0.001	12
Intratracheal intubation	2.05	7.77	7.14 – 8.45	<0.001	23

No points assigned because of non-significance of the coefficient.

CI – confidence interval

指標の検証

Validation cohort の患者で、SII は最小-12、最大 62、平均 2.13、標準偏差 6.85 の分布を示した。SII の分布と、各点数における予測死亡・実測死亡割合は Figure 4-1 に示す通りである。また、models 1, 2, 3, 4 の c 統計量は各々 0.701 (95%信頼区間: 0.698, 0.705), 0.758 (0.755, 0.761), 0.675 (0.672, 0.679), 0.767 (0.764, 0.770)であった。model 4 を model 3 と比較した IDI は 0.0700 (95% CI: 0.0682, 0.0719)であり、model 4 で識別能の改善を認めた。さらに、model 4 において SII を他の 4 変数と比較した ω 統計量は 1.09 (95%信頼区間: 1.03, 1.17)であり、他の 4 変数の合計と比較しても SII がやや大きい貢献度を示した。Figure 4-2 に示す Hosmer-Lemeshow プロットの通り、model 4 の当てはまりは良好であった。

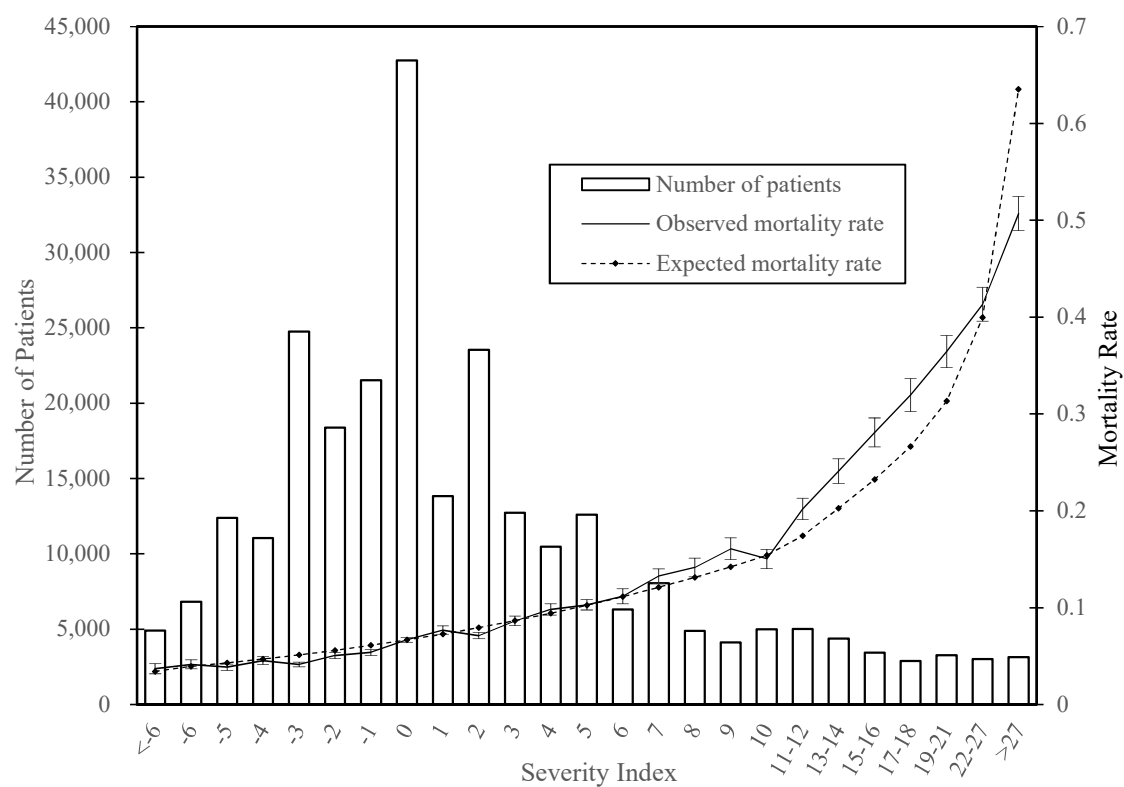


Figure 4-1. Distribution of the severity index and observed and expected death rates in the validation cohort. The box plots indicate the observed mortality rates and their 95% confidence intervals.

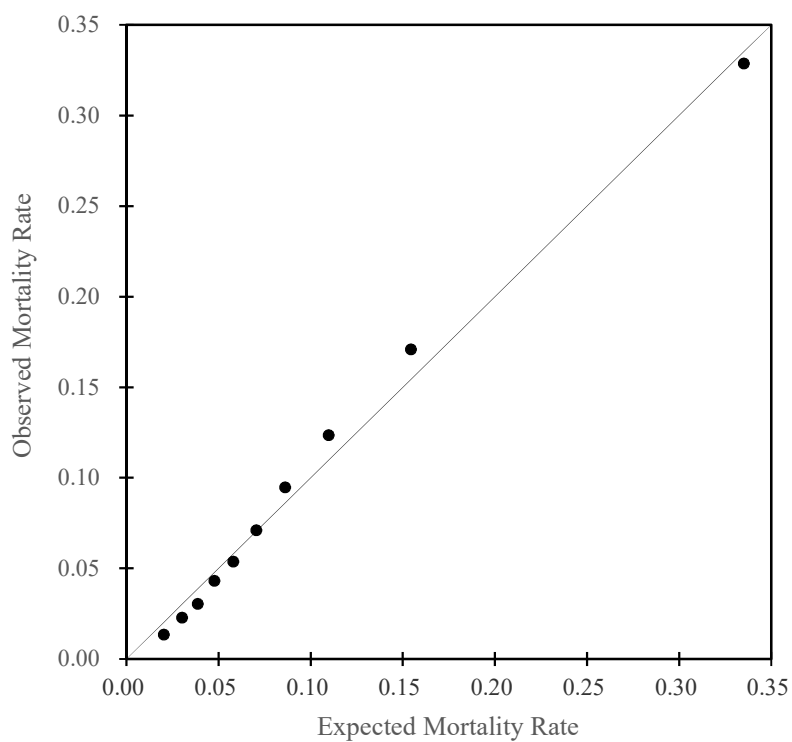


Figure 4-2. Calibration plot of the model predicting in-hospital death in the validation cohort.

【研究 5】診療情報データベースにおける重症度指標(Severity Index for Inpatients)の妥当性検証

【研究 4】の validation cohort のうち、DPC データに JCS が記録されていた患者は 269,317 例であった。また、Killip 分類は 9240 例、NYHA 分類は 50,239 例、肺炎の重症度分類は 54,307 例でデータが存在した。各指標のカテゴリごとの人数と、各カテゴリにおける SII の分布を Table 5-1 ~ Table 5-4 および Figure 5-1 ~ Figure 5-4 に示す。Kruskal-Wallis の検定ではいずれも $p < 0.001$ であり、SII は重症者の集団で高値を示した。

Table 5-1. Distribution of Severity Index stratified by JCS class

JCS	n	Severity index	
		mean (SD)	median [IQR]
0	192318	0.8 (5.2)	0 [-3,3]
1-3	52082	3.2 (6.6)	2 [-1,6]
10-30	13810	7.1 (8.8)	5 [0,12]
100-300	11107	13.9 (12.6)	12 [3,22]

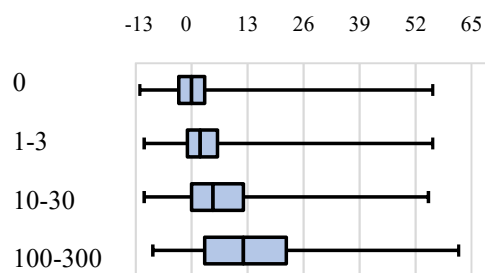


Figure 5-1. Distribution of Severity Index stratified by JCS class

Table 5-2. Distribution of Severity Index stratified by Killip class

Killip class	n	Severity index	
		mean (SD)	median [IQR]
I	4528	0.5 (5.5)	0 [-3,4]
II	2922	1.7 (6.2)	1 [-2,5]
III	835	3.4 (8.9)	2 [-2,6]
IV	955	6.8 (10.9)	4 [0,10]

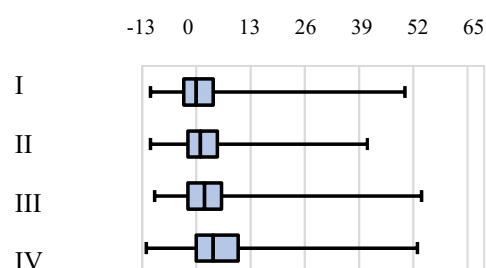


Figure 5-2. Distribution of Severity Index stratified by Killip class

Table 5-3. Distribution of Severity Index stratified by NYHA class

NYHA class	n	Severity index	
		mean (SD)	median [IQR]
I	3872	0.5 (5.5)	0 [-3,3]
II	14444	1.0 (5.3)	0 [-3,4]
III	17698	1.9 (5.8)	1 [-2,5]
IV	14225	3.9 (7.1)	2 [-1,7]

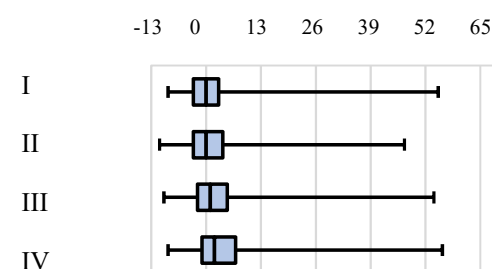


Figure 5-3. Distribution of Severity Index stratified by NYHA class

Table 5-4. Distribution of Severity Index stratified by A-DROP class

A-DROP class	n	Severity index	
		mean (SD)	median [IQR]
Mild	9857	-1.3 (3.6)	-2 [-3,0]
Moderate	32453	0.8 (5.6)	0 [-3,2]
Severe	8260	3.7 (7.1)	2 [-1,7]
Extremely severe	3737	7.1 (9.0)	5 [0,13]

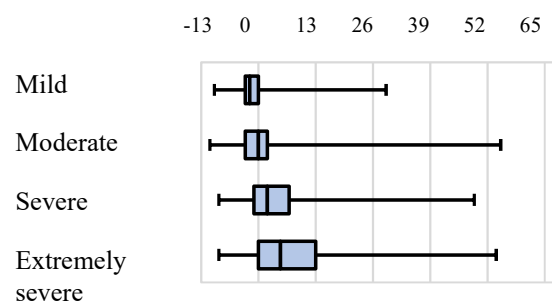


Figure 5-4. Distribution of Severity Index stratified by A-DROP class

【研究 6】市中肺炎に対する抗生剤の de-escalation と経験的投与継続の比較

フローチャートを Figure 6-1 に示す。適格基準を満たしたのは 12,073 例の市中肺炎患者であった。このうち、914 例が入院日の抗生剤 rank が 1 であり除外された。残る 11,159 例について、入院 1 日目と 4 日目の抗生剤の rank と数と種類を Table 6-1 に、また、rank 変化の詳細を Table 6-2 にそれぞれ示す。1258 例 (11.3%)、8973 例 (80.4%)、928 例 (8.3%) がそれぞれ de-escalation, continuation, escalation と分類された。15 日死亡割合および在院死亡割合は、経験的投与非実施群で 1.4% (13/914) および 5.9% (54/914)、de-escalation 群で 3.2% (40/1258) および 6.2% (78/1258)、continuation 群で 2.3% (206/8973) および 6.6% (590/8973)、escalation 群で 8.6% (80/928) および 16.3% (151/928) であった。

傾向スコアマッチングにより、de-escalation と continuation 群の中から 489 組が抽出された。c 統計量は 0.890 であった。マッチング前後の患者背景を Table 6-3 に示す。マッチング後は、患者背景は 2 群間で類似していた。独立変数から SII を除いたロジスティック回帰分析と比較した IDI は 3.3×10^5 (95%信頼区間: $-2.7 \times 10^4, 3.3 \times 10^4$) であった。

傾向スコアによりマッチした患者では、15 日死亡割合は de-escalation 群で 5.3% (26/489)、continuation 群で 4.3% (21/489) であり、差は 1.0% (95% 信頼区

間: -1.7, 3.7)であった。すなわち、de-escalation は continuation に対して非劣性であった。在院死亡割合は de-escalation 群で 8.0% (39/489)、continuation 群で 8.8% (43/489)であり、差は-0.8% (95%信頼区間: -4.3, 2.7)であった。

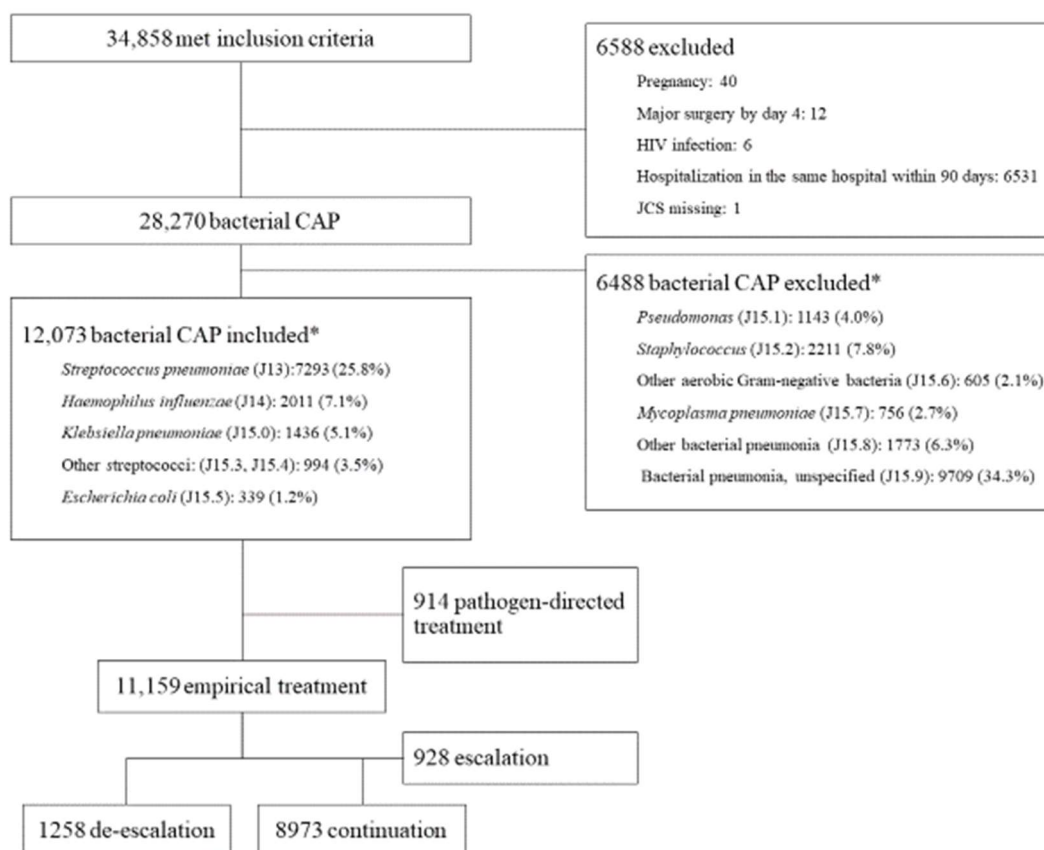


Figure 6-1. Patient selection.

Abbreviations: CAP, community-acquired pneumonia; HIV, human immunodeficiency virus; JCS, Japan Coma Scale.

* The causative pathogen is followed by the corresponding diagnosis codes according to the International Classification of Diseases, Tenth Revision.

Table 6-1. Comparison of antimicrobial rank and number between days 1 and 4 of admission in pathogen-identified pneumonia patients

Change in antimicrobial rank	Change in number of antimicrobials			Total
	Decreased	Unchanged	Increased	
Lowered	179 (1.6) ^a	404 (3.6) ^a	15 (0.1) ^c	598 (5.4)
Unchanged	675 (6.0) ^a	8973 (80.4) ^b	336 (3.0) ^c	9984 (89.5)
Elevated	24 (0.2) ^c	360 (3.2) ^c	193 (1.7) ^c	577 (5.2)
Total	878 (7.9)	9737 (87.3)	544 (4.9)	11,159

Data presented as number (%) of patients.

^a Defined as de-escalation (n=1258).

^b Defined as continuation (n=8973).

^c Defined as escalation (n=928).

Table 6-2. Comparison of antimicrobial rank between days 1 and 4 of admission in pathogen-identified pneumonia patients

Day 1	Day 4						Total
	Other	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	
Rank 2	22	87	3755	157	85	118	4224
	(0.2)	(0.8)	(33.6)	(1.4)	(0.8)	(1.1)	(37.9)
Rank 3	21	124	99	3421	61	86	3812
	(0.2)	(1.1)	(0.9)	(30.7)	(0.5)	(0.8)	(34.2)
Rank 4	15	33	34	57	1840	70	2049
	(0.1)	(0.3)	(0.3)	(0.5)	(16.5)	(0.6)	(18.4)
Rank 5	9	18	24	37	18	968	1074
	(0.1)	(0.2)	(0.2)	(0.3)	(0.2)	(8.7)	(9.6)
Total	67	262	3912	3672	2004	1242	11,159
	(0.6)	(2.3)	(35.1)	(32.9)	(18.0)	(11.1)	

Data presented as number (%) of patients.

Table 6-3. Baseline characteristics of all patients (n=10,231) and propensity-matched patients (n=978) in pathogen-identified pneumonia patients

Variable	All patients			Propensity-matched patients		
	De-escalation (n=1258) ^a	Continuation (n=8973) ^a	Standardized difference	De-escalation (n=489) ^a	Continuation (n=489) ^a	Standardized difference
Age, years	73.9 ± 14.8	77.6 ± 13.7	-25.8	75.8 ± 14.8	76.0 ± 13.5	-1.7
Male	777 (61.8)	5151 (57.4)	8.9	294 (60.1)	295 (60.3)	-0.4
Pathogen						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	858 (68.2)	5307 (59.1)	18.9	344 (70.3)	358 (73.2)	-6.4
<i>Haemophilus influenzae</i>	185 (14.7)	1549 (17.3)	-7.0	60 (12.3)	55 (11.2)	3.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	119 (9.5)	1083 (12.1)	-8.4	47 (9.6)	42 (8.6)	3.6
Other streptococci	73 (5.8)	769 (8.6)	-10.7	30 (6.1)	28 (5.7)	1.7
<i>Escherichia coli</i>	23 (1.8)	265 (3.0)	-7.4	8 (1.6)	6 (1.2)	3.4
Antimicrobial rank on day 1						
2	278 (22.1)	3505 (39.1)	-37.5	105 (21.5)	110 (22.5)	-2.5
3	553 (44.0)	2992 (33.3)	21.9	200 (40.9)	191 (39.1)	3.8
4	235 (18.7)	1662 (18.5)	0.4	98 (20.0)	112 (22.9)	-7.0
5	192 (15.3)	814 (9.1)	19.0	86 (17.6)	76 (15.5)	5.5
Multidrug on day 1	875 (69.6)	525 (5.9)	174.4	93 (19.0)	108 (22.1)	-7.6
A-DROP classification						
Mild	194 (15.4)	1147 (12.8)	7.6	73 (14.9)	55 (11.2)	10.9
Moderate	604 (48.0)	4896 (54.6)	-13.1	222 (45.4)	237 (48.5)	-6.1
Severe	224 (17.8)	1525 (17.0)	2.1	89 (18.2)	103 (21.1)	-7.2
Extremely	109 (8.7)	704 (7.8)	3.0	38 (7.8)	43 (8.8)	-3.7
Unknown	127 (10.1)	701 (7.8)	8.0	67 (13.7)	51 (10.4)	10.1
CCI						
0	629 (50.0)	4180 (46.6)	6.8	235 (48.1)	241 (49.3)	-2.5
1	277 (22.0)	1783 (19.9)	5.3	96 (19.6)	91 (18.6)	2.6
2	221 (17.6)	1958 (21.8)	-10.7	101 (20.7)	97 (19.8)	2.0
≥3	131 (10.4)	1052 (11.7)	-4.2	57 (11.7)	60 (12.3)	-1.9
SII	4.0 ± 8.7	3.4 ± 7.7	7.1	4.3 ± 8.9	4.2 ± 8.3	1.3
JCS						
0	955 (75.9)	7010 (78.1)	-5.3	333 (68.1)	343 (70.1)	-4.4
1-digit	214 (17.0)	1365 (15.2)	4.9	108 (22.1)	100 (20.4)	4.0
2-digit	66 (5.2)	422 (4.7)	2.5	34 (7.0)	30 (6.1)	3.3
3-digit	23 (1.8)	176 (2.0)	-1.0	14 (2.9)	16 (3.3)	-2.4
BMI						
<18.5	282 (22.4)	2392 (26.7)	-9.9	109 (22.3)	115 (23.5)	-2.9
18.5–22.9	459 (36.5)	3339 (37.2)	-1.5	161 (32.9)	167 (34.2)	-2.6
23.0–24.9	140 (11.1)	936 (10.4)	2.2	55 (11.2)	50 (10.2)	3.3
25.0–	151 (12.0)	901 (10.0)	6.3	65 (13.3)	56 (11.5)	5.6
Unknown	226 (18.0)	1405 (15.7)	6.2	99 (20.2)	101 (20.7)	-1.0

Table 6-3 (continued). Baseline characteristics of all patients (n=10,231) and propensity-matched patients (n=978) in pathogen-identified pneumonia patients

Variable	All patients			Propensity-matched patients		
	De-escalation (n=1258) ^a	Continuation (n=8973) ^a	Standardized difference	De-escalation (n=489) ^a	Continuation (n=489) ^a	Standardized difference
Smoking status						
Non-smoker	661 (52.5)	5307 (59.1)	-13.3	262 (53.6)	264 (54.0)	-0.8
Smoker	444 (35.3)	2655 (29.6)	12.2	169 (34.6)	163 (33.3)	2.6
Unknown	153 (12.2)	1011 (11.3)	2.8	58 (11.9)	62 (12.7)	-2.5
Academic hospital admission	91 (7.2)	431 (4.8)	10.2	39 (8.0)	32 (6.5)	5.5
Timing of admission						
Sunday	109 (8.7)	731 (8.1)	1.9	68 (13.9)	54 (11.0)	8.7
Monday	250 (19.9)	1661 (18.5)	3.5	89 (18.2)	100 (20.4)	-5.7
Tuesday	230 (18.3)	1390 (15.5)	7.5	80 (16.4)	92 (18.8)	-6.4
Wednesday	193 (15.3)	1296 (14.4)	2.5	75 (15.3)	85 (17.4)	-5.5
Thursday	174 (13.8)	1356 (15.1)	-3.6	72 (14.7)	66 (13.5)	3.5
Friday	176 (14.0)	1547 (17.2)	-9.0	52 (10.6)	50 (10.2)	1.3
Saturday	126 (10.0)	992 (11.1)	-3.4	53 (10.8)	42 (8.6)	7.6
ICU or ER	138 (11.0)	553 (6.2)	17.2	68 (13.9)	63 (12.9)	3.0
Hepatic dysfunction	0 (0.0)	6 (0.1)	-3.7	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
Renal dysfunction	5 (0.4)	46 (0.5)	-1.7	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0
Pleural effusion	2 (0.2)	25 (0.3)	-2.6	0 (0.0)	1 (0.2)	-6.4
Blood transfusion	5 (0.4)	27 (0.3)	1.6	2 (0.4)	2 (0.4)	0.0
Albumin use	6 (0.5)	21 (0.2)	4.1	3 (0.6)	1 (0.2)	6.4
Immunoglobulin use	17 (1.4)	51 (0.6)	8.0	5 (1.0)	8 (1.6)	-5.4
Drug use						
Steroid	116 (9.2)	654 (7.3)	7.0	40 (8.2)	42 (8.6)	-1.5
NSAID	122 (9.7)	763 (8.5)	4.2	44 (9.0)	51 (10.4)	-4.8
PPI or H2 receptor antagonist	116 (9.2)	539 (6.0)	12.1	55 (11.2)	51 (10.4)	2.6
Protease inhibitor	17 (1.4)	53 (0.6)	7.8	6 (1.2)	6 (1.2)	0.0
Anticoagulant	53 (4.2)	193 (2.2)	11.8	20 (4.1)	20 (4.1)	0.0
Fluoroquinolone	74 (5.9)	112 (1.2)	25.2	12 (2.5)	13 (2.7)	-1.3
Macrolide	468 (37.2)	21 (0.2)	107.6	21 (4.3)	25 (5.1)	-3.9
Aminoglycoside	13 (1.0)	16 (0.2)	11.0	0 (0.0)	4 (0.8)	-12.8
Tetracycline	49 (3.9)	209 (2.3)	9.0	29 (5.9)	35 (7.2)	-5.0
Lincomycin	38 (3.0)	123 (1.4)	11.3	13 (2.7)	20 (4.1)	-7.9
Anti-MRSA drug	13 (1.0)	13 (0.1)	11.6	1 (0.2)	3 (0.6)	-6.4
Antifungal drug	7 (0.6)	6 (0.1)	8.8	2 (0.4)	2 (0.4)	0.0

CCI, Charlson Comorbidity Index; SII, severity index for inpatients; JCS, Japan Coma Scale; BMI, body mass index; ICU, intensive care unit; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI, proton pump inhibitor; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; N/A, not applicable.

^a Data presented as n (%) or mean \pm SD.

マッチング後の2群間では在院日数に有意な差は認めず (de-escalation: 中央値 13 日, IQR 9–21 日; continuation: 中央値 13 日, IQR 9–22 日、 $p=0.908$)、医療費も同等であった (de-escalation : 中央値 494,652 円、IQR 365,160–765,440 円 ; continuation : 中央値 485,410 円、IQR 352,990–748,360 円 ; $p=0.469$)。

Clostridium difficile 腸炎の発生は、de-escalation 群で 1 例 (0.2%)、continuation 群で 2 例(0.4%)であった ($p=0.563$)。

De-escalation または continuation と分類された 10,231 例のうち、3109 例 (30.4%) は火曜または水曜入院であり、3253 例 (31.8%) が木曜または金曜入院であった。これらの 6362 例の患者背景を Table 6-4 に示す。火・水曜入院群と木・金曜入院群で患者背景は同等であった。4 日目までに de-escalation が実施された割合は火・水曜入院群で 13.6%($n=423$)、木・金曜入院群で 10.8%($n=350$)と 2 群間で有意差を認めた ($p<0.001$)。操作変数法によるリスク差は、15 日以内死亡が -1.0% (95%信頼区間: $-6.4, 4.3$)、在院死亡が 0.7% (-3.5 to 4.8) であり、de-escalation は continuation に対して非劣性であった。

De-escalation の基準を入院 5 日目に変更した感度分析の結果は主解析と同様であった。15 日以内死亡割合のリスク差は、傾向スコアマッチングによる解析で 1.5% (95% 信頼区間: $-0.2, 3.3$)であり、操作変数法による解析で -0.07% (95% 信頼区間: $-3.9, 3.8$)であった。

Table 6-4. Baseline characteristics of patients included in the instrumental variable analysis (n=6362).

Variable	Timing of admission		Standardized difference
	Tuesday and Wednesday (n=3109) ^a	Thursday and Friday (n=3253) ^a	
Age, years	77.2 ± 13.7	76.8 ± 14.1	3.0
Male	1796 (57.8)	1886 (58.0)	-0.4
Pathogen			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1878 (60.4)	1942 (59.7)	1.4
<i>Haemophilus influenzae</i>	538 (17.3)	546 (16.8)	1.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	361 (11.6)	375 (11.5)	0.3
Other streptococci	241 (7.8)	290 (8.9)	-4.2
<i>Escherichia coli</i>	91 (2.9)	100 (3.1)	-0.9
Antimicrobial rank on day 1			
2	1156 (37.2)	1169 (35.9)	2.6
3	1031 (33.2)	1136 (34.9)	-3.7
4	602 (19.4)	626 (19.2)	0.3
5	320 (10.3)	322 (9.9)	1.3
Multi-drug therapy on day 1	420 (13.5)	450 (13.8)	-0.9
A-DROP classification			
Mild	394 (12.7)	464 (14.3)	-4.7
Moderate	1711 (55.0)	1751 (53.8)	2.4
Severe	514 (16.5)	538 (16.5)	0.0
Extremely severe	233 (7.5)	245 (7.5)	-0.1
Unknown	257 (8.3)	255 (7.8)	1.6
CCI			
0	1421 (45.7)	1514 (46.5)	-1.7
1	653 (21.0)	667 (20.5)	1.2
2	663 (21.3)	689 (21.2)	0.4
≥3	372 (12.0)	383 (11.8)	0.6
SII	3.2 ± 7.6	3.3 ± 7.7	-1.0
JCS			
0	2430 (78.2)	2591 (79.6)	-3.7
1-digit	486 (15.6)	472 (14.5)	3.1
2-digit	139 (4.5)	135 (4.2)	1.6
3-digit	54 (1.7)	55 (1.7)	0.4
BMI			
<18.5	847 (27.2)	856 (26.3)	2.1
18.5–22.9	1144 (36.8)	1207 (37.1)	-0.6
23.0–24.9	314 (10.1)	339 (10.4)	-1.1
25.0–	331 (10.6)	334 (10.3)	1.2
Unknown	473 (15.2)	517 (15.9)	-1.9

Table 6-4 (continued). Baseline characteristics of patients included in the instrumental variable analysis (n=6362).

Variable	Timing of admission		Standardized difference
	Tuesday and Wednesday (n=3109) ^a	Thursday and Friday (n=3253) ^a	
Smoking status			
Non-smoker	1828 (58.8)	1909 (58.7)	0.2
Smoker	937 (30.1)	972 (29.9)	0.6
Unknown	344 (11.1)	372 (11.4)	-1.2
Academic hospital admission	154 (5.0)	173 (5.3)	-1.7
ICU or emergency center admission	223 (7.2)	184 (5.7)	6.2
Hepatic dysfunction	3 (0.1)	3 (0.1)	0.1
Renal dysfunction	17 (0.5)	18 (0.6)	-0.1
Pleural effusion	11 (0.4)	8 (0.2)	2.0
Blood transfusion use	11 (0.4)	14 (0.4)	-1.2
Albumin use	10 (0.3)	3 (0.1)	5.1
Immunoglobulin use	19 (0.6)	22 (0.7)	-0.8
Drug use			
Steroid	215 (6.9)	257 (7.9)	-3.8
NSAID	253 (8.1)	268 (8.2)	-0.4
PPI or H2 receptor antagonist	191 (6.1)	200 (6.1)	0.0
Protease inhibitor	17 (0.5)	21 (0.6)	-1.3
Anticoagulant	84 (2.7)	65 (2.0)	4.6
Fluoroquinolone	51 (1.6)	59 (1.8)	-1.3
Macrolide	167 (5.4)	144 (4.4)	4.4
Aminoglycoside	7 (0.2)	9 (0.3)	-1.0
Tetracycline	68 (2.2)	92 (2.8)	-4.1
Lincomycin	44 (1.4)	50 (1.5)	-1.0
Anti-MRSA drug	8 (0.3)	8 (0.2)	0.2
Antifungal drug	3 (0.1)	8 (0.2)	-3.6

CCI, Charlson Comorbidity Index; SII, severity index for inpatients; JCS, Japan

Coma Scale; BMI, body mass index; ICU, intensive care unit; NSAID, non-

steroidal anti-inflammatory drug; PPI, proton pump inhibitor; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^a Data presented as n (%) or mean \pm SD

VI. 考察

【研究 1】診療情報データベースにおける病名、処置、検査値情報の妥当性

本研究では、カルテレビュー結果との比較により、診療情報データベースに記録された病名、処置、および検査値の妥当性を検証した。DPC データは一定程度の妥当性が確保されているものの、その利用にあたっては情報の特性を理解することが必要と考えられた。

DPC データに記録された Charlson 病名の特異度は高かったが、感度は低く、疾患により感度に差が見られた。本研究で検証した疾患の範囲では、実際に存在しない状態を記録すること（up-coding）の頻度は高くない一方、疾患が存在していても記録されない現象（under-reporting）は多く見られた。先行研究¹³⁻¹⁸と比較すると、DPC 病名の感度は同程度かやや低かった。これには 2 つの理由が想定される。DPC 病名を記録するのは入院担当医であり、病名のコーディングの専門家ではない。このため、一部の病名（例：麻痺）がコードとして存在するという認識が薄かったり、病名が記録されない可能性がある。また、DPC データでは記録できる併存症の数が最大 4 つと少ない。このため、併存症の数が多く枠が埋まってしまう状況では、疾患を認識していても記録できないということが考えられる。

本研究の強みは、ランダムな患者選択により疾患がある患者とない患者の両方を対象としたことであり、これにより感度・特異度の計算が可能であった。感度・特異度が既知であれば、想定される有病率を組み合わせることで陽性的中率と陰性的中率の計算が可能である。ランダムな選択のもとで、陽性的中率は多くの病名で高く、病名による対象者の抽出には一定程度の妥当性が担保されていた。しかし、病名により特定の疾患の全数を抽出できるとは限らず、母集団代表性が確保されていない可能性があることは、診療情報データベースを応用した研究を行う際に考慮すべき注意点である。

DPC データ由来の CCI には、カルテレビュー由来の CCI と比べて値が低い傾向が見られ、これは先行研究^{14,15}と同様の結果であった。データベースの国際比較においても、CCI が死亡を予測する精度にはデータベース間で差が認められており⁴²、データベースの性質の違いが原因の 1 つであると推測される。CCI は頻用されているリスク調整の指標であるが、利用には注意が必要と考えられる。

本研究で検証した 10 種類の処置はいずれも軽微なものであったが、多くの処置が DPC データで正確に記録されていた。処置が 10 種類までしか記録されないデータベースで行われた先行研究では、処置情報の感度は低かった¹⁹。一方、DPC データには記録できる処置の数に制限がない。これにより、高い感度が実現されていると考えられる。例外は呼吸心拍監視と酸素飽和度測定であり、これ

らの感度は低かった。患者の重症度が診療報酬請求の算定要件にあり、カルテレビューでは詳細に重症度を判定するのが困難であったことが影響していると考えられる。

SS-MIX 由来のデータは正確に検査値を記録していた。診療報酬請求や疾患データベース構築のために情報を集計するのとは異なり、SS-MIX では電子カルテデータそのものを標準化し収集する仕組みである¹¹。SS-MIX は新しい試みであるが、情報の正確性が確認でき、今後の臨床疫学研究への応用に有用であると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究ではカルテレビュー結果を至適基準としているが、この情報の精度はカルテ記載の質に依存し、カルテに記載されていない情報は抽出できない。理想的な至適基準は実際に患者に存在する疾患の有無であるが、そのような情報は入手が困難である。データベースの妥当性を検証した先行研究においても、実現可能な最良の至適基準としてカルテ情報を用いている。評価者間の一致を示す κ 係数が一部の疾患で低かったことも限界の 1 つである。また、本研究は国立病院機構の施設で実施した。複数の施設で研究を行い、施設間で病名の頻度が異なることは確認されたものの、他の施設への一般化可能性は定かではない。最後に、遂行可能な範囲で検証できた情報の種類と症例数は限られていた。他の項目の妥当性は明らかではなく、有病率が低

い疾患については指標の推定値が統計的に不安定であった。

本研究は、診療情報データベースの情報の妥当性を検証した数少ない研究の 1 つであり、今後のデータベースの研究応用の基礎となるものである。DPC データの病名や処置の情報は有用であるが、病名の感度が低いなど課題は多い。情報の特性を研究者が十分に理解し、適切に活用し結果の解釈を行うことが重要と考える。

【研究 2】診療情報データベース上での重症敗血症および播種性血管内凝固症

候群の抽出：病名による方法と処置情報による方法の比較

重症敗血症および DIC はともに死亡率の高い重症疾患であり、病態や治療法を解明するため、臨床研究に加えてデータベースを用いた研究が多数行われている⁷¹⁻⁷⁶。しかし、対象患者をデータベースから正確に抽出する方法は定まっていない^{48,77-82}。本研究では、処置の情報を用いて診療情報データベースから重症敗血症と DIC の病態を抽出する手法を考案し、病名による病態の抽出手法との比較を行った。検査値を対照とすることにより、処置情報を用いた抽出方法は病名を用いた抽出方法と比べ、感度は高く特異度は低いという結果が得られた。病名による病態の抽出には限界があることから、研究対象者を抽出する際に処置情報を活用することの有用性が示唆されたが、その手法には改善の余地が残る。

重症敗血症を対象とした過去の妥当性検証研究では、臨床的な診断を比較対照としていた^{77,79,81}。本研究では、検査値による基準を対照としている点でこれらの研究とは異なっている。本研究で定義した重症敗血症および DIC の患者は先行研究と比べて妥当性に劣る可能性があるため、比較には注意が必要である。しかし、本研究で検査値により定義した重症敗血症患者の死亡割合（36.3%）は臨床的に診断された重症敗血症患者の死亡割合と同等に高かった^{79,83,84}。このこ

とは、本研究での検査値による定義が対照として有効であることを示している。

本研究では、病名による抽出方法として Angus らによる手法と Martin らによる手法を検討した。これらは重症敗血症の抽出方法として広く用いられている。先行研究では、Angus 法が感度 50.3%、Martin 法が感度 16.8%であったという報告⁸¹や、Angus 法が感度 47.2%であったという報告⁷⁹がある。本研究では臓器障害を血液・腎・肝に限定しているため単純な比較は困難であるが、本研究でも感度は Angus 法 21.7%、Martin 法 14.6%と低かった。このことは病名による病態の抽出方法の限界を示している。DPC データでは入力できる病名の数に限られており、このことが低い感度の原因であった可能性がある。DIC の病名の感度は重症敗血症と比較しやや高かった（35.8%）が、過半数の患者で病名の記録がなされていなかった。

また、検査値により定義された重症敗血症患者のうち、病名で重症敗血症に該当した患者では非該当の患者と比べて死亡割合が高かった。先行研究でも同様の結果が認められており⁷⁹、より重症な患者に病名が記録されやすい傾向が示唆される。診療情報データベースは重症敗血症の疫学研究に広く用いられているが、重症度の偏りは考慮すべき注意点である。

病名による抽出に代わる方法として、本研究では処置情報による抽出方法を検討した。この方法は病名による方法と比較し感度は高く（重症敗血症：64.2%、

DIC : 55.6%)、特異度は低かった（重症敗血症 : 65.3%、DIC : 67.1%）。陽性的中率は事前確率により異なるが、事前確率が比較的高い ICU 入室者に限定した本研究でも陽性的中率は高くなかった。処置情報で病態を正確に抽出するためには方法の改善が必要と考えられる。本研究では他の病態でも用いられる比較的一般的な処置を抽出に用いていた。重症敗血症や DIC に特異的な処置を用いることにより、抽出方法の改善が期待できる。

本研究にはいくつかの限界がある。はじめに、対照として臨床的に診断された病態ではなく検査値を基準としている点である。また、国立病院機構に所属する 3 施設の ICU に入室した患者を対象としている。検査および処置の実施や、病名の記録の基準は施設によって異なる可能性がある。また、これらの重症患者は ICU 管理が適当ではあるが、一般病棟でも管理されることも想定される。ICU 外で治療された患者に対する一般化可能性は定かではない。

診療情報データベースの種類により、利用可能なデータは様々である。DPC データには病名に加えて詳細な処置情報が存在し、本研究はその活用可能性を示した。国立病院機構の NCDA ではさらに詳細な検査値等の情報も存在し、これを活用した疾患・病態の抽出も可能であると考えられる。診療情報データベースを活用した臨床疫学研究を行う際には、入手可能なデータを最大限活用した最適な抽出方法を考慮することが求められる。

【研究 3】診療情報データベース上の処置情報と複数種類に分割された副傷病名が死亡予測モデルの精度に与える影響

本研究では、併存症を選択する抽出源を変化させることで、併存症に基づく指標による死亡予測モデルの予測能力が変化することを確認した。副傷病名が複数種類に分割されている DPC データでは、利用する副傷病を選択することで併存症を用いた適切なリスク調整が可能と考えられるが、副傷病名の区別がないデータベースでは、併存症によるリスク調整には限界がある。また、重症度の指標として処置の情報を用いることで死亡予測モデルの精度が上がることを明らかにした。

DPC データの 1 つの重要な特徴が、DMain に加えて DAdm と DRes1 が存在することである。DMain と DAdm の相違は 3 つの場合で起こり得る：(1) 複数の疾患を持つ患者が 1 つの理由で入院したが、入院後に別の疾患が悪化した場合、(2) DMain が DAdm の原疾患の場合、(3) 入院後に新たに重症な疾患を発症した場合。本研究では DAdm と DMain の差は全体の 10.4%で認め、特に DMain が敗血症の患者でこの差が大きかった。敗血症は全身の感染症に引き続いて発生し、入院後合併症として起こることも多いため、差が生じていると考えられる。検証した他の疾患においては差が少なく、上記(1)~(3)の影響は少ないと考えられた。

一方、DMain と DRes1 の差は少なく、一般的に担当医は主病名に最も医療資源を投入していると認識していたと想定される。本研究の抽出基準は DMain によって行ったが、研究デザインによっては DAdm や DRes1 の活用も有用である。

DPC データのもう 1 つの特徴は、任意で入力する複数種類の副傷病名と、副傷病に入力可能な数の制限である。本研究では、対象患者の 52.8% で DCom の 4 病名が埋まっており、52.0% で DPost に少なくとも 1 つの病名が入力されていた。

また、DCom が多い患者ほど DPost に多くの病名が記録されていた。併存症の数が多い患者では入院後合併症の発生頻度も高いと想定される。一方、病名を実際よりも多く入力する “heavy-coding hospital” の存在が指摘されており⁸⁶、このような施設では、両者とも多く入力されている可能性がある。さらに、DCom に併存症が 4 つまでしか入力できないため、併存症が DPost へ「あふれ出て」しまったことも考えられる。カナダのデータベースの研究では、疾患が入院時に存在していたか入院後に発症したかを区別する “diagnosis-type indicator” の妥当性が疑問視されている⁸⁶。同様に、DPC データの副傷病名の内訳について、妥当性を検証する研究も求められる。

Charlson および Elixhauser の併存症は、抽出源を変化させることで有病割合が変化し、特に多くの疾患で DCom に DPost を加えることで有病割合が増えている。心不全などの疾患は入院後に発症しうるため、割合の増加は了解可能であり、

先行研究とも一致する^{27,87}。しかし本研究では、入院中に発症することが想定しにくい、慢性呼吸器疾患やがんといった病態でも有病割合の増加を認めた。これは、前述の「あふれ出し」が生じていることを示唆している。

本研究における最も重要な結果は、併存症の抽出対象を変化させることで併存症の指標による死亡予測モデルの予測能が変化した点である。Chalson、Elixhauser 両方の指標において、抽出対象に DPost が追加されることで c 統計量は増加しており、これは先行研究の結果²⁷と一致している。最も予測の精度が高かったのは全ての副傷病名を用いた場合であり、これは副傷病名が分割されていないデータベースを用いた場合に相当する。Ghali らは、併存症に合併症が含まれることは、死亡を予測する能力を高めるが概念としては誤っていると指摘している⁸⁷。本研究の結果は、副傷病名が分割されていないデータベースでは併存症によるリスク調整に限界があることを示している。Ghali らの考えに沿って我々が提唱するのは、併存症の抽出基準を入院時に存在する併存症に絞った (strict comorbidity model) 上で、入院時の処置を重症度の指標として追加する方法である。この方法の前提となるのが、複数種類の副傷病名が存在し入院中に実施された処置が詳細に記録されているという特徴であり、DPC データベースではこれが実現されている。適切で予測能の高いリスク調整のためには、他の診療情報データベースでもこれらの特徴を用いることが推奨される。

本研究にはいくつかの限界がある。はじめに、対象が 6 つの疾患に限定されている点である。検証した併存症や処置が死亡に影響する程度は他の疾患では異なる可能性がある。しかし、複数種類の副傷病名が存在することや処置が死亡を予測することの影響は、今回の対象疾患に限定されたものではないと考える。

次に、本研究での対象患者は Chelson や Elixhauser の方法が考案された集団と背景が異なる。このため、これらの死亡予測モデルの精度に影響していた可能性がある。また、本研究ではアウトカムとして在院死亡を設定しており、退院後の転帰は追跡できていない。診療情報データベース上でのリスク調整モデルを改善するためには、他の疾患や別の処置などを用いたさらなる研究が必要である。

【研究 4】診療情報データベース上の処置情報を用いた入院患者の重症度指標の作成

DPC データベースを用いて、入院初日に施行された処置の情報を変数として死亡を予測するモデルを作成し、その結果を基に重症度指標(SII)を作成した。SII に年齢、性別、および CCI を組み合わせることで、在院死亡を高精度で予測した。

本研究では、入院初日に実施された一般的な検査および治療的処置が重症度を反映すると仮定し、死亡もしくは生存に有意に関連する変数として 19 種類の一般的な処置を特定した。これらには、採血のようにルーチンで行われるものから気管内挿管のように重篤な状態を表すものまで様々な処置が含まれた。各処置が表す重症度は CCI の増加分を比較対照とした重みとして表された。SII は実施された処置の重みの和として求められ、-13 から 69 まで広い分布を示した。

診断名、年齢、性別、CCI のみで死亡を予測したモデルの精度は高くなく（c 統計量：0.675）、SII を加えることで有意に精度が向上した。また、model 4 の ω 統計量が示す通り、SII の貢献度は他の変数の合計と同程度であった。これらの結果は、死亡予測モデルにおける SII の有用性を示唆している。また、我々の知る限りでは、本研究は一般的な処置を用いたリスク調整モデルを作成した

初めてのものである。

併存病名を用いたリスク調整手法は広く用いられている方法であり、一定程度の予測能を示している。しかし、先行研究や【研究 3】で示した通り、入院後合併症が含まれてしまう可能性があるなど、課題は多い^{24-28,36}。検査値を用いたリスク調整法も考案され、高い予測能が報告されている²⁹⁻³²。データが入手可能であれば、検査値は患者の入院時の状態を詳細に反映し、リスク調整に有用である。しかし、これを実現するためには膨大な費用がかかるため、地域レベル規模のデータベースでしか実現されていない。一方、本研究は既存の全国規模の大規模データベースで実施しており、同様に処置の情報が含まれるデータベースに応用可能な手法であると考ええる。

その他の本研究の強みとして、まず時間の情報が正確に反映されていることが挙げられる。【研究 3】の結果を踏まえ、対象症例の抽出は DAdm で行い、併存症の抽出は DCom に限定し、日ごとの処置情報を用いた。これにより、入院後に生じた現象の混入を抑えて入院時点の状態に近づけている。また、処置情報は診療報酬に影響するため、その妥当性は病名に比べて高いと考えられた。DPC データにおける処置情報の妥当性は【研究 1】でも確認されている。

本研究には限界もある。はじめに、対象を 6 疾患に限定しているため、他の病態で入院した患者に対して SII が適用可能か定かではない。加えて、最重症な患

者については処置が死亡に与える影響が異なると想定されたため、本研究では除外している。また、本研究で観察された各処置の係数は、入院時重症度そのものではなく、処置を行うことにより死亡が防げる効果や処置の侵襲による死亡への影響も反映した結果である。しかし、入院時の重症度と比較すると、これらの効果は小さいと考える。アウトカムとしては在院死亡を設定しているが、後遺症や退院先など、その他のアウトカムをどの程度予測できるかは定かではない。また、本研究で検証した薬剤投与は昇圧剤に限定しているが、輸液量や抗生剤の種類など、その他の薬剤を考慮することでより良いモデルが作成できる可能性がある。最後に、本研究では処置の分類に日本の診療報酬点数コードを用いた。国外のデータベースに応用する際には適切な変換方法が必要である。

本研究により、入院時の処置情報を用いた重症度指標が作成され、在院死亡を高精度で予測した。引き続き妥当性を検証することで、リスク調整への応用につながると考える。

【研究 5】診療情報データベースにおける重症度指標(Severity Index for Inpatients)の妥当性検証

本研究では、DPC データに記録されている各種重症度指標と SII を比較した。重症者の集団で SII は高値を示し、SII と各臨床指標との関連が認められた。SII は患者重症度を示す指標として妥当であり、今後の DPC データを用いた臨床疫学研究におけるリスク調整に有用と考えられる。

DPC データには、病名や投薬、処置の情報に加えて、臨床的に判断された診療情報が存在する。これらは DPC の入力にあたって担当医が直接入力するものであり、レセプトなどからは得られない重要な情報である。【研究 4】ではレセプトデータへの応用なども考慮し、重症度指標の作成にこれらの診療情報は用いていない。同様に患者重症度を表す変数との間には関連が認められることを想定し、検討を行った。

一般的な重症度の指標として意識レベル（JCS）を検証し、加えて【研究 4】の 6 疾患のうちの 3 疾患に対応する指標である、Killip 分類（急性心筋梗塞）、NYHA 分類（心不全）、日本呼吸器学会の重症度分類（肺炎）を検証した。SII の値は広く分布しており、各指標のカテゴリ間で SII 値の重複は見られたが、SII は重症者の集団で高値を示した。独立な外的基準との比較を通じ

て、SII の妥当性が示唆された。

上記の診療情報は全例で入力が必要とは限らない。JCS は全例入力が必要であるが、Killip 分類の入力対象は DRes1 が急性心筋梗塞に該当する場合、NYHA 分類の入力対象は DMain, DRes1, DRes2 のいずれかが心不全関連の場合、肺炎重症度分類の入力対象は DRes1 が肺炎の場合とされている。他の疾患については重症度を表す臨床的な診療情報として適当なデータが DPC データ内に存在しないため検討不能であり、この点は本研究の限界である。例えば、急性脳血管障害については発症前の Rankin Scale、退院時の modified Rankin Scale が DPC データに記録されるものの、入院時の重症度は記録されていない。また、入院中に発症した場合に発症時の重症度の記録が可能とされている項目もあるため、入院時と異なった情報が入力されている可能性がある。しかし、本研究の対象は入院の契機となった疾患を基準としているためその影響は小さいと考える。

SII の妥当性の評価にあたっては、【研究 1】のようなカルテレビューが望ましく、同時に JCS 等の診療情報の妥当性も確認することが理想であるが、そのような研究の実施は容易ではない。このため、遂行可能な妥当性検証として本研究の意義は大きいと考える。

【研究 6】市中肺炎に対する抗生剤の de-escalation と経験的投与継続の比較

本研究では、15 日以内死亡および在院死亡をアウトカムに設定し、市中肺炎を対象として de-escalation と経験的投与継続を比較した。傾向スコアマッチングによる解析と操作変数法による解析を行った結果、de-escalation は経験的投与継続と比較して短期死亡率に関して非劣性であった。

入院時の重症度を表す指標として SII を活用し、傾向スコア算出の際の変数の 1 つとした。他に多くの変数が利用可能であったため、本研究においては SII が結果に与える相対的な影響は小さかったと考えられる。一方、レセプトデータのみを使用して臨床疫学研究を行う場合などでは、本指標の有用性はより高まると考える。

起因菌の同定は de-escalation の実施にとって重要である。しかし、市中肺炎の患者の約半数では起因菌は不明であると報告されている⁸⁸⁻⁹⁰。De-escalation の対象となる患者に限定するため、細菌培養が実施されており、ICD-10 コードに特定の細菌名が含まれている患者のみを本研究の対象とした。起因菌は *S. pneumoniae* が最も多く（26%）、次いで *H. influenzae*（7%）であった。これは本邦の入院を要する市中肺炎患者の起因菌を調査した先行研究^{92,93}と同様であった。

入院当初の治療では、単剤投与が 86.3%を占めていた。マクロライド系とキノロン系の使用割合はそれぞれ 4.8%と 1.8%のみであり、カルバペネム系と抗緑膿菌作用を持つ β ラクタム系はそれぞれ 9.8%と 18.5%で使用されていた。患者の 7.9%が超重症と判定され、6.8%が ICU または救急病棟への入院であったことを考慮すると、これらの広域の抗生剤の使用割合は高いと考えられる。入院時に経験的に投与される抗生剤の種類を選択には本邦のガイドライン^{59,60}が影響している可能性があるが、カルバペネム系や抗緑膿菌作用を持つ β ラクタム系も約 90%で継続されていた。De-escalation はガイドラインでは推奨されているものの、リアルワールドでの実施割合は低いことが指摘できる。

本研究では、 β ラクタム系の抗生剤を抗菌スペクトラムに従い分類し、抗生剤の数と併せて入院当日と 4 日目を比較することで de-escalation, continuation, escalation を定義した。対象患者の中では、11.3%が de-escalation と分類され、80.4%が continuation と分類された。傾向スコアマッチング後の比較では、15 日以内死亡、在院死亡ともに割合の差の 95%信頼区間上限が 5%の非劣性マージン内に含まれており、de-escalation の非劣性が示された。

本研究では、2 群間で在院日数や医療費に有意な差は認められなかった。De-escalation には抗生剤の使用と薬剤費を減らす効果が期待されている^{93,94}。しかし、費用分析では、市中肺炎患者の直接医療費に占める割合は人件費やベッド

代が大きく、薬剤費の割合は小さいことが指摘されている^{95,96}。本研究では在院日数が2群間で同程度であったことから、総医療費に差が生じなかったと考えられる。

傾向スコアによる分析は観察研究における選択バイアスを軽減できる強力な手法であるが、未測定の交絡因子については調整ができないという限界がある。本研究においても、アウトカムを改善する因子による交絡が **de-escalation** の負の効果を打ち消し、2群間に差がないという結果に表れている可能性がある。例えば、**de-escalation** を多く実施する施設は他の患者管理も優れている、ということが考えられる。しかし、操作変数による解析でもリスク差は5%の非劣性マージンの範囲内であった。このため、このような交絡が存在する可能性は低いと考える。

本研究にはいくつかの限界がある。はじめに、本研究はデータベースを用いた観察研究である。妥当性を高めるために細菌培養などの適格基準を設けたが、不正確さの可能性は残る。また、バイタルサインや画像所見の情報が含まれていない。特に、薬剤感受性の情報がないため、耐性菌による肺炎で **de-escalation** の適応外となる患者が若干数 **continuation** 群に含まれていた可能性がある。さらに、本研究で除外された *S. aureus* などの起因菌に対する **de-escalation** の安全性は定かではない。最後に、耐性菌の発生や菌交代、長期予後

などは調査できておらず、短期死亡率以外の安全性は検証できていない。短期予後が変わらないという前提のもとではこれらのアウトカムも重要であり、今後の研究課題として挙げられる。

起因菌が特定された市中肺炎患者では、抗生剤の **de-escalation** は **continuation** に対して 15 日以内死亡と在院死亡に関して非劣性であった。**De-escalation** は乏しいエビデンスに基づいて推奨されており^{44,97-99}、「根拠なき教義」と呼ばれている¹⁰⁰。効果と安全性に関する明確なエビデンスがなければ、有効な抗生剤を中止しスペクトラムの狭いものに変更することは、臨床現場ではためらわれる可能性がある。**De-escalation** の安全性を確認するにはランダム化比較試験が必要である。しかし、市中肺炎に対するそのような試験が行われていない現状では、本研究の結果は **de-escalation** の安全性を示し、ガイドラインによる推奨に裏付けを与えるものと考ええる。

VII. 結論

一連の研究を通じて、大規模診療情報データベースに記録される情報の性質について精査した上で、処置情報を用いた重症度の指標の作成とその妥当性の確認を行い、作成した指標を活用した臨床疫学研究を実施した。

【研究 1】では、カルテ情報との比較を通じて、DPC データに記録された病名は特異度が高いものの感度が低く、病名の利用には注意が必要であることが示された。【研究 2】でも同様に、病名を用いた対象抽出には限界があることが確認された。一方、処置の情報は正確に記録されており、方法を工夫することで活用の可能性があることが両研究から示唆された。

併存症を用いたリスク調整は、データベースを活用した研究で従来から行われている手法である。【研究 3】より、DPC データにおいては病名の記録方法の性質上、在院死亡に関するリスク調整を併存症を用いて適切に行うことができる利点と、処置の情報を加えることでリスク調整手法が改善できることが示された。そこで、処置情報を用いた入院時重症度指標の作成を【研究 4】で行い、その基準関連妥当性を【研究 5】で確認した。

作成した指標を活用した研究の例が【研究 6】であり、臨床試験を補完するリアルワールドの臨床疫学研究の 1 例である。傾向スコアマッチングに際し、患

者重症度の調整を行い 2 群間のバランスをとるために重症度指標を活用した。

今後の臨床疫学研究においても本指標の活用が期待される。

大規模診療情報データベースの発展により情報量と対象集団は増加し、今後
も様々な臨床疫学研究が可能になると期待される。臨床的に重要な **clinical
question** に対して適切なデザインの臨床疫学研究を行うためにはリスク調整が
必須であり、目的と利用可能なデータに応じた手法の開発が求められる。国立病
院機構 NCDA では日ごとの検査値やバイタルサインなどの収集を行っており、
詳細な臨床情報が入手可能である。本研究を継続し、NCDA において処置・投薬
情報に検査値の情報を統合することで、より詳細に臨床状況を把握することが
できるリスク調整法を開発し、研究応用に繋げていくことを検討している。

VIII. 謝辞

各研究の実施にあたり、非常に丁寧な御指導および貴重な御助言を賜りました、東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学教室の康永秀生教授、松居宏樹助教に心より感謝申し上げます。また、国立病院機構における研究でご協力を賜りました国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部の皆様、各施設の皆様に厚く御礼申し上げます。

奈良県立医科大学公衆衛生学講座、東京大学大学院医学系研究科地域看護学分野、東京大学大学院医学系研究科精神看護学分野、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻の共同研究者の皆様は、本研究を実施するきっかけを与えて下さいました。深く御礼申し上げます。

最後に、多くのご助言と温かい励ましを頂きました東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学教室の皆様に感謝申し上げます。

IX. 引用文献

1. Virnig BA, McBean M. Administrative data for public health surveillance and planning. *Annu Rev Public Health* 22:213–30. 2001.
2. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 58:323–37. 2005.
3. Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsuda S. Clinical epidemiology and health services research using the Diagnosis Procedure Combination database in Japan. *Asian Pacific J Dis Manag* 7:19–24. 2013.
4. Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Treatment options and outcomes of hospitalised tuberculosis patients: a nationwide study. *Int J Tuberc Lung Dis* 19:120–6. 2015.
5. Kanehara A, Yamana H, Yasunaga H, Matsui H, Ando S, Okamura T, Kumakura Y, Fushimi K, Kasai K. Psychiatric intervention and repeated admission to emergency centres due to drug overdose. *BJPsych Open* 1:158–63. 2015.
6. Hirashima J, Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Effect of intravenous magnesium sulfate on mortality in patients with severe acute asthma. *Respirology* 21:668–73. 2016.
7. Ono S, Ishimaru M, Yamana H, Morita K, Ono Y, Matsui H, Yasunaga H. Enhanced oral care and health outcomes among nursing facility residents: analysis using the national long-term care database in Japan. *J Am Med Dir Assoc* 18:277.e1–5. 2017.
8. Kishimoto M, Yamana H, Inoue S, Noda T, Myojin T, Matsui H, Yasunaga H, Kawaguchi M, Imamura T. Sivelestat sodium and mortality in pneumonia patients requiring mechanical ventilation: propensity score analysis of a Japanese nationwide database. *J Anesth* 31:405–12. 2017.
9. Endoh S, Yamana H, Nakahara Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Haga N. Risk factors for in-hospital mortality and reamputation following lower limb amputation. *Progress in Rehabilitation Medicine* 2:20170015. 2017.
10. Tomio J, Yamana H, Matsui H, Yamashita H, Yoshiyama T, Yasunaga H. Tuberculosis screening prior to anti-tumor necrosis factor therapy among patients with immune-mediated inflammatory diseases in Japan: a longitudinal study using a large-scale health insurance claims database. *Int J Rheum Dis* 20:1674–83. 2017.

11. Kimura M, Nakayasu K, Ohshima Y, Fujita N, Nakashima N, Jozaki H, Numano T, Shimizu T, Shimomura M, Sasaki F, Fujiki T, Nakashima T, Toyoda K, Hoshi H, Sakusabe T, Naito Y, Kawaguchi K, Watanabe H, Tani S. SS-MIX: a ministry project to promote standardized healthcare information exchange. *Methods Inf Med* 50:131–9. 2011.
12. Terris DD, Litaker DG, Koroukian SM. Health state information derived from secondary databases is affected by multiple sources of bias. *J Clin Epidemiol* 60:734–41. 2007.
13. Humphries KH, Rankin JM, Carere RG, Buller CE, Kiely FM, Spinelli JJ. Co-morbidity data in outcomes research: are clinical data derived from administrative databases a reliable alternative to chart review? *J Clin Epidemiol* 53:343–9. 2000.
14. Quan H, Parsons GA, Ghali WA. Validity of information on comorbidity derived from ICD-9-CCM administrative data. *Med Care* 40:675–85. 2002.
15. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 57:131–41. 2004.
16. Lee DS, Donovan L, Austin PC, Gong Y, Liu PP, Rouleau JL, Tu JV. Comparison of coding of heart failure and comorbidities in administrative and clinical data for use in outcomes research. *Med Care* 43:182–8. 2005.
17. Quan H, Li B, Saunders LD, Parsons GA, Nilsson CI, Alibhai A, Ghali WA. Assessing validity of ICD-9-CM and ICD-10 administrative data in recording clinical conditions in a unique dually coded database. *Health Serv Res* 43:1424–41. 2008.
18. Januel JM, Luthi JC, Quan H, Borst F, Taffé P, Ghali WA, Burnand B. Improved accuracy of co-morbidity coding over time after the introduction of ICD-10 administrative data. *BMC Health Serv Res* 11:194. 2011.
19. Quan H, Parsons GA, Ghali WA. Validity of procedure codes in International Classification of Diseases, 9th revision, clinical modification administrative data. *Med Care* 42:801–9. 2004.
20. De Coster C, Li B, Quan H. Comparison and validity of procedures coded with ICD-9-CM and ICD-10-CA/CCI. *Med Care* 46:627–34. 2008.
21. Lee DS, Stitt A, Wang X, Yu JS, Gurevich Y, Kingsbury KJ, Austin PC, Tu JV. Administrative hospitalization database validation of cardiac procedure codes. *Med Care* 51:e22–6. 2013.

22. van Walraven C, Bennet C, Forster AJ. Administrative database research infrequently used validated diagnostic or procedural codes. *J Clin Epidemiol* 64:1054–9. 2011.
23. Jollis JG, Ancukiewicz M, DeLong ER, Pryor DB, Muhlbaier LH, Mark DB. Discordance of databases designed for claims payment versus clinical information systems. Implications for outcomes research. *Ann Intern Med* 119:844–50. 1993.
24. Hannan EL, Kilburn H Jr, Lindsey ML, Lewis R. Clinical versus administrative data bases for CABG surgery. Does it matter? *Med Care* 30:892–907. 1992.
25. Hannan EL, Racz MJ, Jollis JG, Peterson ED. Using Medicare claims data to assess provider quality for CABG surgery: does it work well enough? *Health Serv Res* 31:659–78. 1997.
26. Pine M, Norusis M, Jones B, Rosenthal GE. Predictions of hospital mortality rates: a comparison of data sources. *Ann Intern Med* 126:347–54. 1997.
27. Southern DA, Quan H, Ghali WA. Comparison of the Elixhauser and Charlson/Deyo methods of comorbidity measurement in administrative data. *Med Care* 42:355–60. 2004.
28. Glance LG, Dick AW, Osler TM, Mukamel DB. Accuracy of hospital report cards based on administrative data. *Health Serv Res* 41:1413–37. 2006.
29. Pine M, Jordan HS, Elixhauser A, Fry DE, Hoaglin DC, Jones B, Meimban R, Warner D, Gonzales J. Enhancement of claims data to improve risk adjustment of hospital mortality. *JAMA* 297:71–6. 2007.
30. Tabak YP, Johannes RS, Silber JH. Using automated clinical data for risk adjustment: development and validation of six disease-specific mortality predictive models for pay-for-performance. *Med Care* 45:789–805. 2007.
31. Escobar GJ, Greene JD, Scheirer P, Gardner MN, Draper D, Kipnis P. Risk-adjusting hospital inpatient mortality using automated inpatient, outpatient, and laboratory databases. *Med Care* 46:232–239. 2008.
32. Tabak YP, Sun X, Nunez CM, Johannes RS. Using electronic health record data to develop inpatient mortality predictive model: Acute Laboratory Risk of Mortality Score (ALaRMS). *J Am Med Inform Assoc* 21:455–63. 2014.
33. van Walraven C, Wong J, Bennet C, Forster AJ. The Procedural Index for Mortality Risk (PIMR): an index calculated using administrative data to quantify the

- independent influence of procedures on risk of hospital death. *BMC Health Serv Res* 11:258. 2011.
34. Yamana H, Moriwaki M, Horiguchi H, Kodan M, Fushimi K, Yasunaga H. Validity of diagnoses, procedures, and laboratory data in Japanese administrative data. *J Epidemiol* 27:476–82. 2017.
 35. Yamana H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Comparison of procedure-based and diagnosis-based identifications of severe sepsis and disseminated intravascular coagulation in administrative data. *J Epidemiol* 26:530–7. 2016.
 36. Yamana H, Matsui H, Sasabuchi Y, Fushimi K, Yasunaga H. Categorized diagnoses and procedure records in an administrative database improved mortality prediction. *J Clin Epidemiol* 68:1028–35. 2015.
 37. Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Procedure-based severity index for inpatients: development and validation using administrative database. *BMC Health Serv Res* 15:261. 2015.
 38. Yamana H, Matsui H, Tagami T, Hirashima J, Fushimi K, Yasunaga H. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *J Infect* 73:314–25. 2016.
 39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373–83. 1987.
 40. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 45:613–9. 1992.
 41. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, Saunders LD, Beck CA, Feasby TE, Ghali WA. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 43:1130–9. 2005.
 42. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 173:676–82. 2011.
 43. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250–6. 2003.

44. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165–228. 2013.
45. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22:707–10. 1996.
46. Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 34:625–31. 2006.
47. Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med* 36:145–50. 2008.
48. Wilhelms SB, Huss FR, Granath G, Sjöberg F. Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different ways of abstracting International Classification of Diseases codes: difficulties with methods and interpretation of results. *Crit Care Med* 38:1442–9. 2010.
49. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 35:2191–5. 2007.
50. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369:840–51. 2013.
51. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Clinical Classifications Software (CCS) for ICD–10.
http://www.hcup-us.ahrq.gov/toolssoftware/icd_10/ccs_icd_10.jsp
52. Elixhauser A, Steiner CS, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 36:8–27. 1998.
53. van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care* 47:626–33. 2009.

54. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 23:1631–60. 2004.
55. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 27:157–72. 2008.
56. Silber JH, Rosenbaum PR, Ross RN. Comparing the contributions of groups of predictors: which outcomes vary with hospital rather than patient characteristics. *J Am Stat Assoc* 90:7–18. 1995.
57. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20:457–64. 1967.
58. DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 87:1035–8. 2001.
59. Committee for the Japanese Respiratory Society Guidelines for the Management of Respiratory Infections. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults (revised edition). *Respirology* 11:S79–133. 2006.
60. Miyashita N, Matsushima T, Oka M. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med* 45:419–28. 2006.
61. Kohno S, Seki M, Watanabe A; CAP Study Group. Evaluation of an assessment system for the JRS 2005: A-DROP for the management of CAP in adults. *Intern Med* 50:1183–91. 2011.
62. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, Diaz E. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 32:2183–90. 2004.
63. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, Rodino FJ. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 129:1210–8. 2006.
64. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanèse J, Jaber S, Lepape A, Constantin JM, Papazian L, Bruder N, Allaouchiche B, Bézulier K, Antonini F, Textoris J, Martin C. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial.

Intensive Care Med 40:1399–408. 2014.

65. Infectious Diseases Society of America. Position paper: recommended design features of future clinical trials of antibacterial agents for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 47:S249–65. 2008.
66. D’Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 17:2265–81. 1998.
67. Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA* 297:278–85. 2007.
68. Austin PC. Using the standardized difference to compare the prevalence of a binary variable between two groups in observational research. *Commun Stat Simul Comput* 38:1228–34. 2009.
69. Newhouse JP, McClellan M. Econometrics in outcomes research: the use of instrumental variables. *Annu Rev Public Health* 19:17–34. 1998.
70. Rassen JA, Schneeweiss S, Glynn RJ, Mittleman MA, Brookhart MA. Instrumental variable analysis for estimation of treatment effects with dichotomous outcomes. *Am J Epidemiol* 169:273–84. 2009.
71. 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* 29:1303–10. 2001.
72. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546–54. 2003.
73. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* 8:R180–4. 2004.
74. 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* 35:1244–50. 2007.
75. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealy DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med* 35:1928–36. 2007.
76. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated

coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost* 12:1470–9. 2014.

77. Ibrahim I, Jacobs IG, Webb SA, Finn J. Accuracy of international classification of diseases, 10th revision codes for identifying severe sepsis in patients admitted from the emergency department. *Crit Care Resusc* 14:112–8. 2012.
78. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. What is the best method for estimating the burden of severe sepsis in the United States? *J Crit Care* 27:414.e1–9. 2012.
79. Whittaker SA, Mikkelsen ME, Gaieski DF, Koshy S, Kean C, Fuchs BD. Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population. *Crit Care Med* 41:945–53. 2013.
80. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 41:1167–74. 2013.
81. Iwashyna TJ, Odden A, Rohde J, Bonham C, Kuhn L, Malani P, Chen L, Flanders S. Identifying patients with severe sepsis using administrative claims: patient-level validation of the Angus implementation of the international consensus conference definition of severe sepsis. *Med Care* 52:e39–43. 2014.
82. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med* 42:625–31. 2014.
83. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pérez XZ, Sirvent JP. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180:861–6. 2009.
84. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:222–31. 2010.
85. Iezzoni LI, Foley SM, Daley J, Hughes J, Fisher ES, Heeren T. Comorbidities, complications, and coding bias: does the number of diagnosis codes matter in predicting in-hospital mortality? *JAMA* 267:2197–203. 1992.
86. Quan H, Parsons GA, Ghali WA. Assessing accuracy of diagnosis-type indicators

for flagging complications in administrative data. *J Clin Epidemiol* 57:366–72. 2004.

87. Ghali WA, Quan H, Brant R. Risk adjustment using administrative data: impact of a diagnosis-type indicator. *J Gen Intern Med* 16:519–24. 2001.
88. Blasi F, Garau J, Medina J, Ávila M, McBride K, Ostermann H; REACH study group. Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH. *Respir Res* 14:44. 2013.
89. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A, Mensa J, Torres A. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 66:340–6. 2011.
90. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect* 67:11–8. 2013.
91. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Ito I, Osawa M. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a 3-year prospective study in Japan. *Chest* 114:1588–93. 1998.
92. Miyashita N, Fukano H, Mouri K, Fukada M, Yoshida K, Kobashi Y, Niki Y, Oka M. Community-acquired pneumonia in Japan: a prospective ambulatory and hospitalized patient study. *J Med Microbiol* 54:395–400. 2005.
93. Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. *Arch Intern Med* 148:2019–22. 1988.
94. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 44:159–77. 2007.
95. Bauer TT, Welte T, Ernen C, Schlosser BM, Thate-Waschke I, de Zeeuw J, Shultze-Werninghaus G. Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective. *Chest* 128:2238–46. 2005.
96. Spoorenberg SMC, Bos WJW, Heijligenberg R, Voorn PGP, Grutters JC, Rijkers GT, van de Garde EMW. Microbial aetiology, outcomes, and costs of

hospitalisation for community-acquired pneumonia; an observational analysis. *BMC Infect Dis* 14:335. 2014.

97. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416. 2005.
98. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44 Suppl 2:S27–S72. 2007.
99. Silva BNG, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD007934. 2013.
100. Montravers P, Piednoir P, Allou N. De-escalation: in drug we trust. *Crit Care Med* 40:1645–6. 2012.