

## 論文の内容の要旨

論文題目 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

大規模診療情報データベースが整備され、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にあたっては課題も多い。データベース上に記録された情報の妥当性は懸念事項の1つである。また、観察研究で交絡の影響を軽減するためには適切なリスク調整方法が必要である。厚生労働科学研究 DPC 研究班データベース (DPC データベース) は研究応用が進められているが、DPC データの妥当性は十分には検証されていない。また、DPC データには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があるが、これらの特徴を活用したリスク調整法の検討は未だ行われていない。

今回我々は、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、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

DPC データと Standardized Structured Medical Record Information Exchange (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した。国立病院機構に所属する4施設において計315例のカルテレビューを行い、16

種類の病名、10種類の処置、13種類の検査値を検証した。

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。病名の特異度は全ての疾患で96%以上であった。DPCデータの処置の感度は6種類で90%を超え、特異度は9種類で90%を超えた。SS-MIXにより収集された検査値データは13種類全てで95%以上の一致率を示した。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。

## 【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

重症敗血症と播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation, DIC）について、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。国立病院機構に所属する3施設で集中治療室に入室した595例を対象とし、SS-MIXにより収集された検査値を基に定義された重症敗血症（212例が該当）およびDIC（81例が該当）を至適基準とし比較を行った。

DPCデータの病名による抽出方法は、重症敗血症ではAngus法で感度21.7%・特異度98.7%、Martin法で感度14.6%・特異度99.5%を示し、DICでは感度35.8%・特異度98.2%を示した。処置による抽出方法は、重症敗血症では感度64.2%・特異度65.3%、DICでは感度55.6%・特異度67.1%を示した。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かった。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。

## 【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

DPCデータの特徴が死亡予測モデルに与える影響を検討した。DPCデータベースを用いて、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、敗血症のいずれかを主傷病として1年間に入院した患者の情報を抽出した。副傷病名からCharlsonら、Elixhauserらが提案した併存症を抽出するにあたり、異なる抽出源に対応した複数のモデルを作成した。併存症の有病割合と、併存症から在院死亡を予測するロジスティック回帰分析のc統計量を、モデル間で比較した。また、入院当日の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)を加えたモデルも作成した。

全ての副傷病名を用いたモデルの c 統計量 (Charlson: 0.717; Elixhauser 0.762) は、副傷病名を限定し入院時の合併症に厳密に限定したモデルの c 統計量 (Charlson: 0.708; Elixhauser 0.744) より大きかった。しかし、前者では主病名や入院後合併症を併存症と誤って特定していた。4 種類の処置の実施は在院死亡と関連していた。DPC データでは副傷病名が複数種類に分割されており、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りスク調整が可能と考えられた。また、重症度の指標として処置の情報を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。

#### **【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**

入院初日に施行された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。DPC データベースを用いて、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、敗血症のいずれかを契機に 1 年間に入院した患者の情報を抽出し、対象患者をランダムに derivation cohort と validation cohort に分けた。Derivation cohort において、入院当日に実施された処置のうち在院死亡と関連するものをロジスティック回帰分析により特定した。処置に対して回帰係数に対応する重みを付与し、各患者で実施された処置についての重みの和を SII の値とした。Validation cohort の患者について SII を計算し、年齢、性別、および Charlson Comorbidity Index と SII を用いた死亡予測モデルの精度を検証した。

対象患者 539,385 例は、270,054 例が derivation cohort、269,331 例が validation cohort に分けられた。19 種類の処置に-3 から 23 までの重みが付与され、-13 から 69 までの値を取り得る SII が作成された。Validation cohort において、SII を活用したモデルの c 統計量は 0.767 (95%信頼区間: 0.764, 0.770)であり、SII を他の 4 変数と比較した  $\omega$  統計量は 1.09 (95%信頼区間: 1.03, 1.17)であった。患者背景に加え新たに作成した SII を用いることで、精度の高いリスク調整が実現された。

#### **【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**

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、SII の基準関連妥当性を検

討した。【研究4】の validation cohort に対する追加解析を実施した。入院時 Japan Coma Scale を比較対象とし、加えて急性心筋梗塞患者では Killip 分類、心不全患者では New York Heart Association 分類、肺炎患者では日本呼吸器学会の重症度分類をそれぞれ対象とした。DPC データに記録された臨床指標のカテゴリ毎の SII の分布を Kruskal-Wallis の検定を用いて比較した。

いずれの項目においても、重症者の集団で SII は高値を示し、カテゴリ毎の SII の分布に有意差を認めた( $p<0.001$ )。SII は患者重症度を示す指標として妥当であり、リスク調整に有用と考えられた。

### 【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

市中肺炎に対する抗生剤の 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(continuation)場合の死亡割合を比較した。DPC データベースを用いて、2010年7月から2013年3月の間に *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, その他の streptococci, または *Escherichia coli* による市中肺炎で入院した成人患者( $n=10,231$ )の情報を抽出した。De-escalation は入院4日目時点の抗生剤の数と抗菌スペクトラムにより特定した。SII を変数の1つとした傾向スコアマッチングにより489組の de-escalation 群と continuation 群が得られ、マッチング後の2群間で死亡割合を比較した。

15日死亡割合は de-escalation 群で5.3%、continuation 群で4.3%であり、差は1.0%(95%信頼区間: -1.7, 3.7)であった。在院死亡割合は de-escalation 群で8.0%、continuation 群で8.8%であり、差は-0.8%(95%信頼区間: -4.3, 2.7)であった。De-escalation は continuation と比較して死亡率に関して非劣性であり、de-escalation の安全性が示唆された。