様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ５ 月　 ９ 日現在

機関番号：１２６０２
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ１７０４５

研究課題名（和文）DPCデータを用いた日本の外傷診療の評価

研究課題名（英文）The assessment of trauma care in Japan using Japanese national administrative database

研究代表者
遠藤　彰（ENDO, Akira）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：００６４８０７４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はDPCデータを解析することにより、外傷をはじめとして救急集中治療医学領域のいくつもの重篤疾患や希少疾患に関する疫学研究の結果を広く世界に発表することができた。
重症外傷については施設あたりの症例数増加が患者の生命転帰改善および入院医療費減少と有意に関連することを示し、患者の集約化が医学的・社会的観点から有用である可能性を示した。一方で重症熱傷患者についてはこのような傾向は認めず、課題が残ることを示した。
上記に加えて外傷急性期の最適な輸血戦略についての研究成果を発表した他、重症急性膵炎、急性期脳梗塞、甲状腺クリーゼなどの疾患についても複数の因果推論研究を行い、成果を国際誌に発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究はDPCデータベースという本邦の全国規模のリアルワールドデータを解析することによって、救急集中治療医療において多くの臨床疫学研究を行い、成果を発表することができた。
患者の生命転帰についての医学的因果推論のみならず、DPCデータで入手できる入院総医療費についても検討を行うことができたのが強みであった。
今回の後方視的観察研究の結果は重症外傷患者（およびそれに対応できる専門医）の適切な再配置などの医療体制の整備を進めることの根拠になりうる。また研究結果基づいて救急集中治療領域の疾患についてのランダム化比較試験などのさらなる研究が行われることで、適切な治療法が確立されていくことが期待できる。

研究成果の概要（英文）：We have published the results of epidemiological studies on several serious or rare diseases in the field of emergency and intensive care medicine, including trauma, by analyzing the DPC database.
For severe trauma, we showed significant volume-outcome relationships from the perspective of survival benefit and cost-effectiveness, indicating that patient concentration may be useful from a medical and social perspective. On the other hand, we did not find such trends for patients with severe burn injuries, indicating that challenges still remain.
In addition to aforementioned studies, we published the result of study regarding optimal blood transfusion strategies in acute phase of trauma management. Furthermore, causal inference studies on critically-ill diseases such as severe acute pancreatitis, severe cerebral infarction, and thyroid storm were performed, and the results were published in major international journals.

研究分野：救急医学

キーワード：臨床疫学　外傷学　集中治療医学　災害医学　因果推論

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

DPC データを用いた大規模データベースの解析が様々な医学領域で行われるようになってきた。しかし DPC データを用いた疫学研究においては、バイタルサインや血液検査や画像検査の結果のデータが含まれていないことが大きな制限事項となっていた。特に外傷領域では来院時のバイタルサインや解剖学的な損傷形態（AIS, ISS）が主な転帰予測因子であるため、DPC データベースを用いた解析はあまり行われてこなかった。

我が国の外傷の疫学研究は、日本救急医学会・日本外傷学会が運営する日本外傷データバンク（JTDB）を中心に行われてきた。しかし JTDB の参加施設は外傷診療を行う主だった施設に限定されており、症例の入力も強制ではなく、各施設の任意に任されていた。しかし DPC で用いられる疾患コード（ICD-10）を用いた外傷の転帰予測モデル検証が広まり、従来の重症度モデルよりも有用であるとの報告が見られるようになってきた。つまり、これは DPC データベースに登録されている疾患コードから信頼性の高い転帰予測モデルを算出することで重症度調整が行えることを意味し、外傷に関する様々な解析を行うことが可能となることを示していた。

同時に、外傷のみならず複数の重篤な救急集中治療領域の疾患についてもバイタルサインや血液初見などの臨床データの欠如などの制限事項から精度の高い重症度調整モデルを用いた因果推論研究はいまだに少なく、これらについての検討も発信していくことが重要であると考えられた。

２．研究の目的

本邦の大多数の急性期病院の診療データが含まれているリアルワールドデータである DPC データベースを用いて外傷をはじめとする救急集中治療領域の臨床疫学研究を行うことを目的とした。

（１）重症外傷における施設あたりの患者数と退院時の生命転帰および入院総医療費との関連を検討する
（２）重症熱傷における施設あたりの患者数と退院時の生命転帰および入院総医療費との関連を検討する
（３）大量輸血を要する重症外傷患者の急性期の最適な輸血製剤比について検討する
（４）重症急性膵炎における膵局所持続動注療法の有用性について検討する
（５）重症急性膵炎における経管栄養において成分栄養製剤が有用であるかどうか検討する
（６）脳血管内治療が施行された急性期脳梗塞患者におけるエダラボンの神経予後への効果を検討する
（７）甲状腺クリーゼにおけるステロイド治療の有用性について検討する
（８）東日本大震災後の入院患者の疾病の種類の変化や死亡率の推移を検討する

３．研究の方法

<u>（１）重症外傷における施設あたりの患者数と退院時の生命転帰および入院総医療費との関連についての検討</u>

DPC データベースから 2010 年から 2015 年の間に重症外傷で入院した患者を同定した。さらにそれらの患者に投与された薬剤や輸血、さらに行われた手術や手技に関するデータを抽出した。また入院総医療費の情報も合わせて抽出した。入院時併存病名から Charlson comorbidity index を計算するスクリプトを作成し、さらに ICD-10 病名に基づく外傷重症度スコアを算出するスクリプトを作成した。同重症度スコアを用いて患者の重症度を調整し、施設あたりの重症外傷患者症例数とその転帰および入院医療費との関連を評価した。
統計手法としては一般化加法モデル、混合効果ロジスティック回帰モデルなどを用いた。

<u>（２）重症熱傷における施設あたりの患者数と退院時の生命転帰および入院総医療費との関連についての検討</u>

DPC データベースから 2010 年から 2015 年の間に重症熱傷（Burn index ≥10）で入院した患者を同定した。さらにそれらの患者に投与された薬剤や輸血、さらに行われた手術や手技に関するデータを抽出した。これらを用いた重症度モデルを作成してその妥当性を検証した。同重症度スコアを用いて患者の重症度を調整し、施設あたりの重症熱傷患者症例数とその転帰および入院医療費との関連を評価した。
統計手法としては一般化加法モデル、混合効果ロジスティック回帰モデルなどを用いた。

<u>（３）大量輸血を要する重症外傷患者の急性期の最適な輸血製剤比についての検討</u>

DPC データベースから 2010 年から 2015 年の間に外傷で入院し、大量輸血が行われた患者を同定した。さらにそれらの患者に投与された薬剤や輸血、さらに行われた手術や手技に関するデー

タを抽出した。前述の外傷重症度スコアを用いて患者の重症度を調整し、急性期の輸血製剤比（新鮮凍結血漿:赤血球および血小板:赤血球）と生命転帰および有害事象発生との関連を評価した。
統計手法としては一般化加法モデル、混合効果ロジスティック回帰モデルなどを用いた。

（4）重症急性膵炎における膵局所持続動注療法の有用性についての検討
DPC データを用いて 2010 年から 2015 年の間に入院した急性壊死性膵炎患者を同定し、さらに患者背景や投与薬剤、行われた手技などによって診断精度の高い予後予測モデルを作成した。このモデルを用いて重症度調整を行い、急性壊死性膵炎における選択的動脈内持続動注療法と生命転帰との関連について評価した。
統計手法としては混合効果ロジスティック回帰モデルおよび傾向スコアマッチモデルを用いた。

（5）重症急性膵炎における経管栄養における成分栄養製剤の有用性についての検討
DPC データを用いて 2010 年から 2015 年の間に入院し、経管栄養を受けた急性膵炎患者を同定した。患者背景や投与薬剤、行われた手技などによって診断精度の高い予後予測モデルを作成した。このモデルを用いて重症度調整を行い、成分栄養群とそれ以外の栄養群について生命転帰などを比較した。
統計手法としては混合効果ロジスティック回帰モデルおよび傾向スコアマッチモデルを用いた。

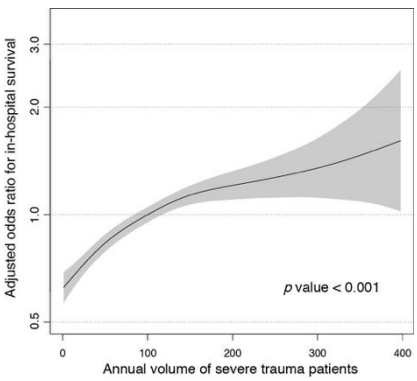
（6）脳血管内治療が施行された急性期脳梗塞患者におけるエダラボンの神経予後への効果についての検討
DPC データを用いて 2010 年から 2016 年の間に脳梗塞で入院し、脳血管内治療を受けた患者を同定した。患者背景や投与薬剤、行われた手技などによって診断精度の高い予後予測モデルを作成した。このモデルを用いて重症度調整を行い、エダラボンが投与された患者とそうでない患者で神経予後（退院時の modified Rankin Scale）について比較した。統計手法としては混合効果ロジスティック回帰モデルおよび傾向スコアマッチモデルを用いた。

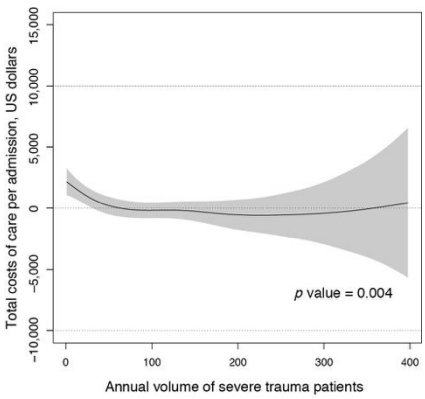
（7）甲状腺クリーゼにおけるステロイド治療の有用性についての検討
DPC データを用いて 2010 年から 2017 年の間に入院した甲状腺クリーゼ患者を同定し、さらに患者背景や投与薬剤、行われた手技などによって診断精度の高い予後予測モデルを作成した。このモデルを用いて重症度調整を行い、甲状腺クリーゼにおけるステロイド療法と生命転帰との関連について評価した。
統計手法としては混合効果ロジスティック回帰モデル、ベイズ推定による混合効果モデル、および傾向スコアマッチモデルを用いた。

（8）東日本大震災後の入院患者の疾病の種類の変化や死亡率の推移の検討
DPC データを用いて 2010 年から 2015 年までの全国の入院症例のデータを収集した。東日本大震災をきっかけに入院患者の疾病の種類およびその死亡率がどのように推移するかについて、地空間モデルを用いて検討した。

４．研究成果

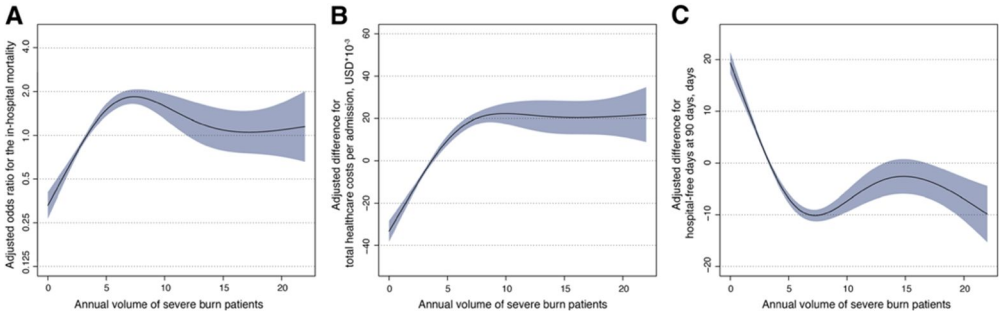
（1）重症外傷における施設あたりの患者数と退院時の生命転帰および入院総医療費との関連についての検討
日本は米国と異なり、外傷センターの整備と症例の集約化システムが構築されていない。「外傷診療成績は patient volume によって成績が左右される」との仮説についてはそれを支持する報告とそうでない報告が存在していたが、本研究結果は施設あたり重症外傷患者数の増加が患者の良好な生命転帰および低い入院総医療費と有意に関連していることを示した。結果は今後の日本の外傷症例（および外傷治療専門医）の集約化の根拠になり得るものと考えられた。[Annals of Surgery. 2018; 258:1091–1096]





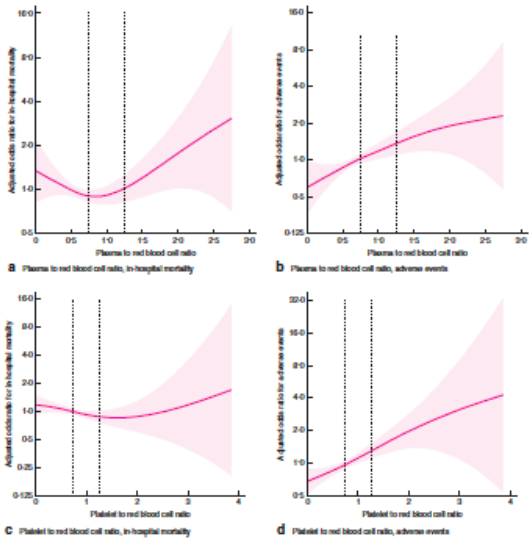
（２）重症熱傷における施設あたりの患者数と退院時の生命転帰および入院総医療費との関連についての検討

重症熱傷においては高度に専門的な集学的治療が必要とされているため、他の高度な専門的疾患と同様にいわゆる volume-outcome relationship **が理論上期待できる。しかしその関連は世界的に見ても報告によって意見が分かれる。本邦は重症熱傷患者の集約化システムが十分整備されていないが、そのような状況下で重症熱傷患者において** volume-outcome relationship **が存在するかどうかを検討した。その結果、多くの重症熱傷患者を治療する病院では医療費が高額となる一方で有意な生命転帰改善効果を認めていない現状がわかった。**[Journal of intensive care. 2019; 7:7]



（３）大量輸血を要する重症外傷患者の急性期の最適な輸血製剤比についての検討

大量出血を呈する患者に対する輸血戦略の根拠は未だ不十分である。DPC **データベースを用いて急性期の輸血製剤比（新鮮凍結血漿:赤血球および血小板:赤血球）と生命転帰および有害事象発生との関連を検討した結果、一定の割合までの新鮮凍結血漿および血小板の投与は良好な生命転帰と関連する感応性があるものの、それを超えた過剰な投与は死亡リスクを増加させる可能性を示した。**[British Journal of Surgery. 2018; 105:1426–1434.]



（４）重症急性膵炎における膵局所持続動注療法の有用性についての検討

急性壊死性膵炎は致死率が高い一方疾患特異的な治療が存在しないのが現状である。本邦で開発された選択的動脈内持続動注療法についてはこれを裏付ける根拠が世界的にも不足している状況であった。我々は DPC **データを用いて急性壊死性膵炎患者を同定し、さらに患者背景や投与薬剤、行われた手技などによって診断精度の高い予後予測モデルを作成した。このモデルを用いて重症度調整を行い、急性壊死性膵炎では選択的動脈内持続動注療法が良好な生命転帰と有意に関連することを示した**[Adjusted odds ratio (95% CI) = 0.60 (0.36 to 0.97)]。[Journal of Gastroenterology. 2018; 53:1098–1106.]

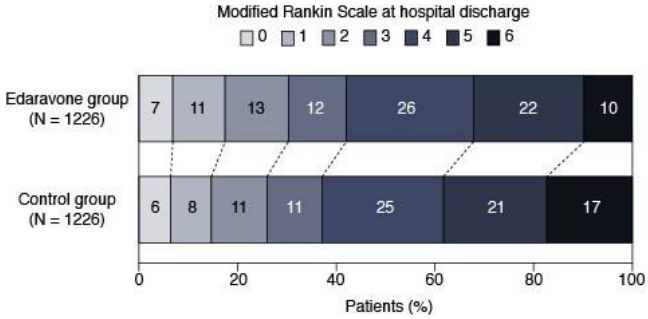
（５）重症急性膵炎における経管栄養における成分栄養製剤の有用性についての検討

急性膵炎に対する早期経腸栄養が推奨される中、その製材洗濯については十分な根拠は存在しない。膵外分泌を抑制するために経験的に成分栄養が用いられることが多いが、その有効性について検討した。

その結果、成分栄養は他の栄養剤と比較して有意な生命転帰改善効果は認めなかった[In-hospital mortality = 10.2% in the elemental formula group vs. 11.0% in the control group; adjusted adds ratio (95%CI) = 0.94 (0.53–1.67)]。[Annals of Intensive Care. 2018;8:69]

（６）脳血管内治療が施行された急性期脳梗塞患者におけるエダラボンの神経予後への効果についての検討

急性期脳梗塞の治療は特に血管内治療を用いた再灌流療法を中心に近年目覚ましい進歩を遂げている。我々は DPC **データを用いて本邦を中心に一部のアジアでしか用いられない** free radical scavenger **であるエダラボンの神経保護作用について検討した。その結果、エダラボン投与が有意に神経予後を改善させる可能性を示した。**[Stroke. 2019;50(3):652-658]

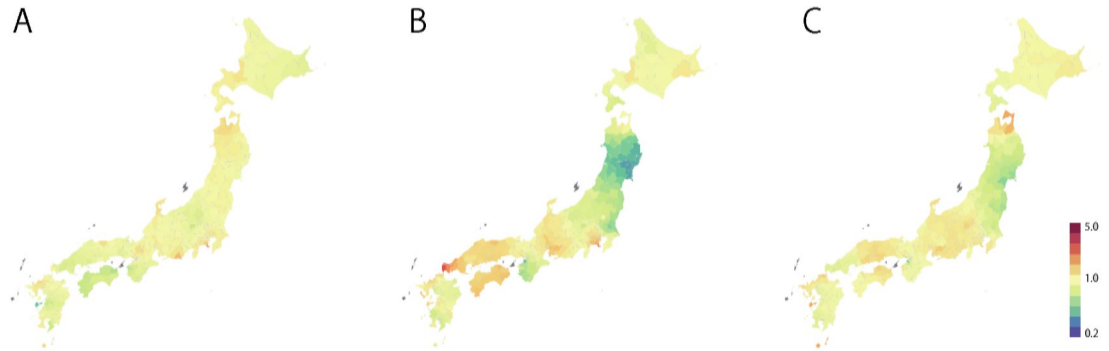


（７）甲状腺クリーゼにおけるステロイド治療の有用性についての検討

甲状腺クリーゼは 10%**以上の致死率である一方比較的稀な疾患であるため、大規模な症例を解析した研究は乏しく、その治療法のほとんどはエキスパートオピニオンや限られた症例数の観察研究に基づき、十分なエビデンスは未だ存在しない。患者背景や治療介入の内容からステロイド投与の有無で分けた２群の重症度を調整し、生命転帰改善効果および耐糖能異常の出現について検討を行なった。その結果、早期の副腎皮質ステロイドの使用は生命転帰の改善とは関連せず、インスリン使用と有意に関連することが示された。**[adjusted odds ratio (95% confidence interval) = 1.77 (0.95–3.34), 1.44 (1.14–1.93), and 1.46 (0.72–3.00) in the GLMM (MLE), GLMM (MCMC), and PSM].**（査読中）**

（８）東日本大震災後の入院患者の疾病の種類の変化や死亡率の推移の検討

大規模災害は心血管系イベントの増加などと関連することが先行研究で示唆されているが、全国規模でかつ長期的にどのような変化が生じるかを示した報告は存在しない。我々は DPC **データから地空間モデルを使用し、急性心筋梗塞やくも膜下出血などの急性かつ致死的疾患の入院数や死亡率の変化は限られるものの、待機可能であったり慢性進行性の疾患の入院患者数は大きく減少し、その死亡率は明らかに高かったことを示した。これらは大規模災害において限られた医療リソースをどのように使用していたかの時系列変化を示したものであり、今後の災害時医療計画の一助となりうるものと考えられた。（査読中）**



５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計7件（うち査読付論文　7件／うち国際共著　4件／うちオープンアクセス　2件）

１．著者名 Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y	４．巻 105
２．論文標題 Outcomes of patients receiving massive transfusions for major trauma	５．発行年 2018年
３．雑誌名 British Journal of Surgery	６．最初と最後の頁 1426-1434
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/bjs.10905	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

１．著者名 Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y	４．巻 8
２．論文標題 Comparative effectiveness of elemental formula in the early enteral nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Annals of Intensive Care	６．最初と最後の頁 69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13613-018-0414-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

１．著者名 Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y	４．巻 7
２．論文標題 Volume-outcome relationship on survival and cost benefits in severe burn injury: a retrospective analysis of a Japanese nationwide administrative database	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Journal of intensive care	６．最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40560-019-0363-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

１．著者名 Enomoto M, Endo A, Yatsushige H, Fushimi K, Otomo Y.	４．巻 50
２．論文標題 Clinical effects of early edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Stroke	６．最初と最後の頁 652-658
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/STROKEAHA.118.023815.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1．著者名 Endo Akira、Shiraishi Atsushi、Fushimi Kiyohide、Murata Kiyoshi、Otomo Yasuhiro	4．巻 印刷中
2．論文標題 Increased Severe Trauma Patient Volume is Associated With Survival Benefit and Reduced Total Health Care Costs	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Annals of Surgery	6．最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/SLA.0000000000002324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Endo Akira、Shiraishi Atsushi、Fushimi Kiyohide、Murata Kiyoshi、Otomo Yasuhiro	4．巻 印刷中
2．論文標題 Impact of continuous regional arterial infusion in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: analysis of a national administrative database	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Journal of Gastroenterology	6．最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-018-1452-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 遠藤 彰、白石 淳、伏見 清秀、村田 希吉、大友 康裕	4．巻 32
2．論文標題 DPCデータからみた本邦における施設あたりの重症外傷患者数と生存率・入院総医療費との関連の検討	5．発行年 2018年
3．雑誌名 日本外傷学会雑誌	6．最初と最後の頁 40～43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.11382/jjast.32.40	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計6件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

1．発表者名 Akira Endo
2．発表標題 OLUME-OUTCOME RELATIONSHIP IN BURN CARE: ANALYSIS OF NATIONWIDE ADMINISTRATIVE DATABASE
3．学会等名 World Trauma Congress（国際学会）
4．発表年 2018年

１．発表者名 遠藤　彰
２．発表標題 DPCデータベースを用いた救急領域の臨床疫学研究の利点と課題
３．学会等名 日本腹部救急医学会
４．発表年 2018年

１．発表者名 遠藤　彰
２．発表標題 DPCデータから見た出血性外傷患者に対するトラネキサム酸投与の有効性および効果の異質性の検討
３．学会等名 日本集中治療医学会
４．発表年 2019年

１．発表者名 遠藤 彰、白石 淳、村田 希吉、大友 康裕
２．発表標題 DPC データからみた本邦における施設外傷症例数と転帰との関連
３．学会等名 第31回日本外傷学会総会・学術集会
４．発表年 2017年

１．発表者名 遠藤 彰、白石 淳、村田 希吉、大友 康裕
２．発表標題 DPCデータを用いた大量輸血患者の最適な新鮮凍結血漿/赤血球比と血小板/赤血球比の検討
３．学会等名 第45回日本救急医学会総会・学術集会
４．発表年 2017年

１．発表者名 遠藤 彰、白石 淳、村田 希吉、大友 康裕
２．発表標題 DPCデータを用いた大量輸血を要した外傷患者の最適な新鮮凍結血漿／赤血球比の検討
３．学会等名 第9回日本Acute Care Surgery学会学術集会
４．発表年 2017年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考