

令和元年9月10日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10988

研究課題名(和文) 重篤小児症例の予測致死率スコアリングの算出法の開発研究

研究課題名(英文) Developmental study of calculation method of predictive lethality scoring of severe pediatric cases

研究代表者

六車 崇 (Muguruma, Takashi)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・助教

研究者番号：50330569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：小児重症例を診療する計20の施設から、データベースを用いて11508例のデータを得た。

27~29年度のデータ8596例から、豪州で開発された既存の予測致死率スコア PIM2 (Pediatric Index of Mortality) と同じ説明変数を用いた多変量ロジスティック回帰モデルを用いて算出式を作成した。これを30年度の2912例を用い検証。識別能(ROC曲線下面積)は 0.957 (PIM2では0.965) は同等、適合度(hosmer-lemeshow 検定)は 8.84 (同 7.49) と若干改善、実死亡率との乖離(標準化死亡比) 0.85 (同 0.47) と大幅改善していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重篤な小児傷病者の発生は国内では少数であるが、診療および医療体制の整備は極めて重要な課題である。診療内容や診療体制の整備のうえでは、搬入時の状態から予測される死亡率(予測致死率)と実際の死亡率(実死亡率)の差を検証することが不可欠となる。しかしながら、疾患分布・医療事情・社会背景等、種々の要因の影響を受けるため、諸外国で作成されたスコアリングの応用は、データの誤った解釈に繋がりうる。そのため、現在の本邦の医療水準に適合した予測致死率スコアリングの算出法を開発した。実死亡率との乖離が大幅に改善した算出式により、日本国内の重篤小児診療のより妥当な指標による実績検証に寄与しうる。

研究成果の概要(英文)：The database was used to obtain data of 11,508 cases from a total of 20 facilities that treat children with severe cases.

Formulas were created using multivariate logistic regression models using the same explanatory variables as the existing Predicted Mortality Score PIM2 (Pediatric Index of Mortality) developed in Australia from 8596 cases of data for fiscal 27-29.

This is verified using 2912 cases in fiscal year 30. Discrimination ability (area under ROC curve) 0.957 (as PIM2: 0.965) is equivalent, fitness (hosmer-lemeshow test) 8.84 is slightly improved with 7.49, deviation from actual mortality (standardized mortality ratio) 0.85 has improved significantly with 0.47.

研究分野：小児救急医療

キーワード：小児救急 小児集中治療 重症度スコアリング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

[本邦の重篤小児診療には課題がある] 新生児医療では世界最高水準に到達している本邦だが、1歳以上の小児死亡率はOECD諸国と比較して高いことが知られている(田中哲郎ほか:日本医事新報 4208:28-32,2004.)。死因に目を向けると、不慮の事故など外因死が1/3を占め、内因系疾患を含めると小児救急に関連する死亡が多数である。このことは、小児死亡率の改善には、小児救急領域における課題抽出と対策が求められることを示唆している。

しかし、救急車搬送のうち重症小児患者が0.3%にとどまる(総務省消防庁:平成25年度版救急・救助の現況)など、小児では重篤症例の発生が成人より極めて寡少であるため、小規模研究で実践的な課題の検出に至ることは困難である。

[重篤小児診療の検証にはスコアリングが不可欠] このように発生頻度が少ない重篤な小児救急患者を救命する枠組み、小児救命救急医療の診療体制として、小児専門施設に設置された小児集中治療室(PICU)への集約化が効果的であるとの報告が欧米から発信されているが、本邦の医療体制における検討は極めて不十分である。

効果的な診療体制の整備には、検証に基づく提言や計画立案が不可欠であるが、小児救命救急医療の病院前救護・初期診療・搬送医療・集中治療の各相の現況の調査は不十分であり、定量的な評価に基づく検証報告は現時点で皆無である。

今後、重篤小児診療の実績検証を定量的に行っていくためには、重症度をマッチングしたうえで比較検討などの解析を行う必要があり、その基盤となる重症度スコアリングが不可欠である。

[本邦データに基づく小児重症度スコアが必要] 重症度スコアリングとして多用されているもののひとつに、臨床上の最重要なアウトカムである生死を予測する予測致死率がある。実死亡率との比である標準死亡比(Standardized Mortality Ratio:SMR)は、背景が異なる集団を比較する際のベンチマークとして広く用いられており、研究代表者は重症度分布・超過生存・予測外死亡などを一覧性のもとに定量的に比較する Modified observed-expected chart を開発してきた(賀末典之,六車崇ほか:日本臨床救急医学会雑誌 17:414-417,2014)。

ただ、これらによる評価検討は適切な予測致死率の算出が前提となっている。

現在、小児救急および小児集中治療領域における予測致死率の算出法として、PIM2(Pediatric Index of Mortality 2, Intensive Care Med 29:278-85,2003)が世界的に使用されており、近年PIM3(Pediatr Crit Care Med 14:673-681, 2013)

がリリースされている。またPRISM-III(Pediatric risk score for mortality)もスコアリングのひとつとして知られている。

しかしながら、スコアリングは疾患分布・医療事情・社会背景等、種々の要因の影響を受けるため、諸外国で作成されたスコアリングの応用は、データの誤った解釈に繋がりうる。PIM2・PIM3の原典などからもデータのバラつきが明確であり、また研究代表者は豪州や欧米のデータから作成されたスコアを本邦に適用する際に、過剰に重症に見積もる傾向があるなどの問題点を指摘してきた(松本正太郎,六車崇ほか:日本小児救急医学会雑誌 13:230,2014.)。

国内の医療事情を反映したデータから予測致死率を算出する、新たなスコアリングの開発が必要と考えた。

2. 研究の目的

国内の医療事情に適合した重篤小児症例の予測致死率の算出法、スコアリングシステムを開発すること。

3. 研究の方法

デザイン [症例レジストリを用いた前方視的観察研究] 小児救急領域の特徴として、成人と比較して重篤症例の発生頻度が極めて寡少であることがあげられる。救急車搬送症例のうち重症小児患者は0.3%にとどまる(総務省消防庁:平成25年度版 救急・救助の現況)。

そのため、単施設の症例データを中心にした研究では成果が期待できず、多施設データを統合したレジストリを用いた研究であることが不可欠である。

対象・期間 [日本重篤小児診療レジストリに登録された16歳未満の症例・2015年4月から2018年3月(約9000例目標)] 日本重篤小児診療レジストリ: Japanese Registry of Pediatric Acute Care (JaRPAC)は、本邦では初の重篤小児診療レジストリであり、18施設19ICUにて症例登録を開始している。3000例/年のデータ登録の見込みがあるため、データとしては9000例分を見込むものとする。

方法 [収集項目の決定とデータ収集] PIM2・PIM3・PRISM-IIIのほか、成人例を主眼とした重症度スコアリングであるAPACHE(acute physiology and chronic health evaluation) II・APACHE III、外傷例の重症度スコアリングであるTRISS(Trauma and injury severity score)など、諸外国で開発された

スコアリングシステムを参考に、重篤小児症例の重症度と関連することが想定されるパラメータを、研究代表者と研究分担者・連携研究者間の合議を通して選出し、上記 JaRPAC (日本重篤小児診療レジストリ: Japanese Registry of Pediatric Acute Care)の収集項目に追加し、データ収集を開始する。使用するデータは各施設でのみ連結可能なように匿名化されており、個人を同定可能な情報は含まれていない。

[収集項目の修正とデータ収集] 収集されたデータは分担研究者(問田)を中心に6ヶ月毎に解析し、全体の傾向から収集項目の変更や追加を施行、更なるデータ収集を進める。

[予測致死率の算出式の決定] 2年間で収集したデータから死亡に関連すると推測される危険因子を単変量解析から抽出する。抽出した因子のデータにつき多変量解析を行って危険因子を確定し、各因子の相関係数を決定、研究代表者・研究分担者・連携研究者間の合議を通して予測致死率の算出式を作成する。

[スコアリングの妥当性の検証] 作成した予測致死率の算出式を平成29年度の症例データに当てはめて予測致死率を算出することで、スコアリングの妥当性を前方視的に検証する。検証結果に基づいて、必要に応じて予測致死率の算出式を修正し、最終版を確定する。

[算出法の頒布]算出式につき、入力すれば誰でも予測致死率の算出が可能なウェブページまたはソフトウェアを開発する。ウェブページは一般公開し、ソフトウェアであれば無償で頒布する。

4. 研究成果

小児重症例を診療する計20の施設から、データベースを用いて11508例のデータを得た。27~29年度のデータ8596例から、豪州で開発された既存の予測致死率スコア PIM2 (Pediatric Index of Mortality) と同じ説明変数を用いた多変量ロジスティック回帰モデルを用いて算出式を作成した。(図1, 図2)

これを30年度の2912例を用い検証。識別能(ROC曲線下面積)は0.957(PIM2では0.965)は同等、適合度(hosmer-lemeshow検定)は8.84(同7.49)と若干改善、実死亡率との乖離(標準化死亡比)0.85(同0.47)と大幅改善していた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計0件)

現在投稿中である。

[学会発表](計4件)

第44回 日本集中治療医学会学術集会

第45回 日本救急医学会学術集会

第45回 日本集中治療医学会学術集会

第120回 日本小児科学会学術集会

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

重症度スコアリングの算出用ウェブページを作成した

<http://jarpac.org/calc/index1.html>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 森村 尚登

ローマ字氏名: Morimura Naoto

所属研究機関名: 横浜市立大学

図1. 新予測式(PIM-j)の変数と係数

死亡を従属変数としたロジスティック回帰モデルで作成

	係数	p	95% CI	
A. 予定入室	-0.2496	0.64	-1.294497	0.7953181
B. 術後入室	-1.6019	<0.01	-2.807518	-0.3963479
C. 人工心臓の使用	0.6790	0.22	-0.4153382	1.773337
D. 高リスク診断	1.3591	<0.01	0.8309425	1.88725
E. 低リスク診断	-1.4482	0.16	-3.444027	0.5477056
F. 瞳孔散大固定	2.0180	<0.01	1.324476	2.711431
G. 入室1hの人工呼吸	1.1897	<0.01	0.5688987	1.810423
H. 収縮期血圧 <120	0.0237	<0.01	0.0138352	0.0335704
I. Base excess 絶対値	0.0097	0.68	-0.0356495	0.0549649
J. 酸素化指標*	0.0258	0.31	-0.0243969	0.0760533
K. 定数	-5.3179	<0.01	-5.923668	-4.712055

5項目のみが死亡と有意に相関

*酸素化指標: F_iO₂ / P_aO₂ *100

図2 予測致死率の算出(PIM-jβ^{v3})

1. PIM-j値の算出

$$\begin{aligned} \text{PIM-j} = & -0.2496 * A - 1.6019 * B + 0.6790 * C \\ & + 1.3591 * D - 1.4482 * E + 2.0180 * F \\ & + 1.1897 * G + 0.0237 * H - 0.0097 * I \\ & + 0.0258 * J - 5.3179 \end{aligned}$$

2. 予測致死率の算出

$$\text{予測致死率} = \exp(\text{PIM-j}) / \{1 + \exp(\text{PIM-j})\} * 100$$



検証

2015-16年データで
PIM-jβ^{v2}とPIM2それぞれで予測死亡率を算出

部局名：大学病院
職名：教授
研究者番号（8桁）：20239685

研究分担者氏名：問田 千晶
ローマ字氏名：Toida Chiaki
所属研究機関名：横浜市立大学
部局名：大学病院
職名：助教
研究者番号（8桁）：30632632

(2)研究協力者

研究協力者氏名：塚原 紘平
ローマ字氏名：Tsukahara Kohei

研究協力者氏名：清水 直樹
ローマ字氏名：Shimizu Naoki

研究協力者氏名：志馬 伸朗
ローマ字氏名：Shime Nobuaki

研究協力者氏名：藤原武男
ローマ字氏名：Fujiwara Takeo

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。