

氏 名	鈴木 潤
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 594 号
学位授与年月日	令和 2 年 3 月 16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	重症感染症に対する薬物治療研究における DPC データベース利用の 妥当性と有用性
論文審査委員	(委員長) 教授 讃 井 将 満 (委 員) 教授 菅 原 斉 講師 氣 駕 恒太朗

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

ランダム化比較試験 (Randomized Controlled trial: RCT) は、バイアスや交絡を最小化できる最も質の高い研究である一方、組み入れ基準が厳格で、実施に莫大な労力と費用がかかるなどの欠点がある。近年このような欠点を克服するため、データベースを用いた研究が行われるようになった。

Diagnosis Procedure Combination (DPC) は、急性期入院患者に対する診療を包括的に評価する日本独自のシステムである。近年、この実際の臨床から得られた DPC データベースを用いることで、RCT では行うことが難しい研究も行うことができるようになった。

重症感染症あるいは敗血症は、死亡率が約 30 から 50 % に至る重篤な病態である。最適な抗菌薬治療や、重要臓器を対象にその機能を補助するための最適な介入は、急性期患者のアウトカムを改善する重要な課題であるものの、十分な質の高い研究は行われていないのが現状である。そこで我々は、重症感染症患者として重症肺炎患者、下部消化管穿孔・二次性腹膜炎による敗血症性ショック患者を選択し、抗菌薬治療、ならびに重要臓器機能補助のための薬物学的治療の有用性を検討すべく、DPC データベースを用いた 4 つの臨床疫学研究を行った。本研究の目的は、重症感染症に対する薬物治療を題材として、DPC データベース研究に妥当性と有用性があるかを検討することである。

### 2 研究方法

我々は IPSS ならびに R を使用し傾向スコア・マッチングを用いて、以下 4 つの研究を行った。

研究①: 重症市中肺炎患者を対象とし、 $\beta$ ラクタム併用アジスロマイシン群と  $\beta$ ラクタム併用レボフロキサシン群の 2 群に分類し、28 日死亡率ならびに院内死亡率について差があるか調査を行った。

研究②: 重症市中肺炎関連急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS) 患者を対象とし、アジスロマイシン投与の有無で 28 日死亡率ならびに院内死亡率について調査した。

研究③: 下部消化管穿孔・敗血症性ショック患者を対象とし、H2 ブロッカーと PPI の 2 群に分類し、28 日以内の内視鏡的止血術の有無、28 日死亡率、CDI、院内肺炎の発生率について調査した。

研究④: 重症肺炎に伴う播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) 患者を対象とし、rhTM とアンチトロンビン併用治療群 (併用群) と rhTM 単剤治療群 (単独群) の 2 群に分類し、院内死亡率ならびに入院 3 日以降の濃厚赤血球輸血必要症例数について調査した。

### 3 研究成果

研究①: 28 日死亡率、院内死亡率ともに差はみられなかった (19.3% vs. 20.7%,  $p=0.601$ 、24.8% vs. 26.8%,  $p=0.495$ )。

研究②: 28 日死亡率および院内死亡率に差はみられなかった (34.5% vs. 37.6%,  $p=0.556$  and 46.0% vs. 49.1%,  $p=0.569$ )。

研究③: 入院 28 日以内の内視鏡的止血術 (0.7% vs 1.3%,  $P=0.284$ ), 28 日死亡率 (11.0% vs 12.3%, and  $P=0.386$ )、CDI (0.6% vs 0.4%,  $P=0.774$ )、院内肺炎 (3.0% vs 4.3%,  $P=0.138$ ) についての発生率に差は見られなかった。

研究④: 院内死亡率に差はみられなかったが (40.2% vs. 45.5%,  $p=0.350$ ))、併用群では単独群と比較し入院 3 日以降の濃厚赤血球輸血必要量が多かった (37.0% vs. 25.9%,  $p<0.001$ )。

### 4 考察

今回 DPC データベースを用いて研究①から④を行った。研究①では、重症肺炎に対する  $\beta$  ラクタム系抗菌薬併用アジスロマイシンと、 $\beta$  ラクタム系抗菌薬併用レボフロキサシンを比較した。28 日死亡率と院内死亡率は、傾向スコア・マッチング前は  $\beta$  ラクタム系抗菌薬併用アジスロマイシンで低かったが、マッチング後にこれらの差が消失した。このことから、重症市中肺炎に対する両併用抗菌薬療法に明らかな差はないと結論でき、既存のガイドラインの推奨を裏付ける結果となった。研究②では、ARDS を合併した患者に、抗炎症作用を持つアジスロマイシンを  $\beta$  ラクタム系抗菌薬に併用した患者を、併用しなかった患者と比較した。市中肺炎が重症化すれば、全身炎症の結果、多臓器不全を合併し、肺傷害による呼吸不全、すなわち ARDS を合併する。しかし、アジスロマイシンの有用性は示唆されなかった。研究③では、腹腔内感染症による敗血症性ショックという重症患者を対象に、二つの消化管出血予防薬の有用性と安全性を比較した。重症患者では、しばしば消化管出血や CDI などの治療関連合併症を合併する。今回、両治療薬に効果の差はなく、この結果は、最新の敗血症ガイドライン(34,42)や、人工呼吸器患者を対象とした国際的大規模 RCT の結果(56)を裏打ちするものである。研究④では、我が国で広く行われている敗血症性 DIC 特異的な薬剤併用療法に有用性はなく、むしろその危険性が示唆された。

いずれの研究もサンプル数が十分に大きく、その解析の質は高く、内的妥当性は十分に保証されていたと考える。また、得られた結果の臨床的な位置づけも妥当なものと考えられた。DPC データベースのような診療情報から得られる大規模データベースを用いて、重症感染症患者に関する薬理学的治療効果を検討することは有用であると言えよう。DPC データベースを使用する上で有用である理由を以下に述べる。まず、DPC データベース対象患者数が多いことがあげられる。また、患者の重症度、多数の処置、薬剤コードもあることから、質の高い傾向スコア・マッチングが可能である。確かに傾向スコア・マッチングは、RCT には及ばないが、傾向スコア・マッチングは、交絡を最小限にする研究方法として有用性が高いと考えられる。第二に、重症疾患患者は背景が多様で、莫大な医療資源の投入が必要である。従って、その有効性と安全性を検証する研究の試行難しいことが多い。十分な症例数の、抗菌薬療法と全身療法に関する研究①から④の4つの研究結果は、既存の主要な研究結果を支持するものであり、急性期入院診療に関する臨床研究を実施するためのデータベースとして有用性が高いことを表しているだろう。DPC データベースは診断群と行われた治療によって分類された患者データであり、第一の目的は診療報酬の評価であるため、行われた治療情報の正確度は比較的高い。また、その使用タイミングや量に関して正確な

情報も得られる。また、DPC データベースは死亡の情報が確実に含まれており、重症患者のアウトカムである 28 日死亡や院内死亡を評価することが可能である。さらに RCT と比較し、結果を得るまでの時間が短いという利点もあげられる。今回、研究①から④まで、結果を得て論文を作成するまで、およそ 2 年ほどであった。これには、データベースの取り扱いに習熟するための時間も含まれる。RCT の労力、時間、費用と比べ、このプラクティカルな利点は研究者にとって大きな魅力である。

## 5 結論

DPC データベースを用いた重症感染症に対する 4 つの薬物治療に関する研究を通じて、大規模診療情報データベース研究の有用性をまとめた。DPC データベースは実際に行われた実臨床情報をもとにしたものであり、その利点を最大限活かすことで、これまで行われてきた急性期重症感染症患者の薬剤治療研究の欠点を補う、質の高い大規模観察研究を行うことができることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、重症感染症に対する薬物治療を比較することを通じて、大規模データベースを用いた臨床疫学的研究の有用性を検討したものである。本論文では、データベースとして、我が国の約半数の急性期病院における入院患者の診療情報を記録した Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを利用し、1) 重症市中肺炎における  $\beta$  ラクタム系抗菌薬併用アジスロマイシンと  $\beta$  ラクタム系抗菌薬併用レボフロキサシンによる有効性の比較、2) 重症市中肺炎関連 ARDS におけるアジスロマイシンの有効性の検討、3) 下部消化管穿孔ならびに二次性腹膜炎による敗血症性ショックにおける Histamine-2 receptor antagonists と proton pump inhibitor の有効性の比較、4) 重症肺炎関連 DIC におけるリコンビナントトロンボモジュリンとアンチトロンビン併用の有効性、の 4 つの比較研究が記述されている。

いずれの研究も陰性、すなわち薬剤間の優劣はないと言う結果であったが、対象患者数が十分に大きく、解析に質の高い傾向スコア・マッチング法が採用され、結果の内的・外的妥当性は高いと考えられた。大規模データベース研究は、臨床的意思決定のためにその結果が最も重視されるランダム化比較試験に内在する欠点を補完し、今後ますますその役割が大きくなることが予想される。本論文は、重症感染症に対する薬物治療を題材として、大規模データベース研究の有用性を記述した優れた論文である。

## 最終試験の結果の要旨

最終審査会では、論文の内容について明快にプレゼンテーションがなされ、審査委員からの研究の限界に関する指摘、考えうる対応に関して適切に回答していた。しかし、学位論文としての主旨、緒言から結論に至る記述の首尾一貫性、4 つの研究を引用した論拠が不明瞭であったため、鈴木氏に記述の修正を求めた。氏は、審査委員の修正提案にも迅速かつ的確に対応し、最終的に科学的論文としての体裁を備えるに至った。

以上の観点から、本論文は学位論文として相応しく、申請者は学位に値する学識が備わっていると審査委員全員が判断し、最終試験に合格とした。