



人工呼吸管理を要する重症肺炎患者に対するシベレスタット早期投与と死亡率との関連

DPCデータを用いた傾向スコア研究

岸本美和^{1,2} 山名隼人³ 井上聡己² 康永秀生³ 川口昌彦² 今村知明¹

1 奈良県立医科大学 健康政策医学講座

2 奈良県立医科大学 麻酔科学教室

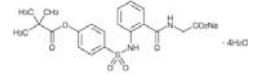
3 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻 臨床疫学・経済学

健康政策医学サマーセミナー

2016/8/23

シベレスタットとは？

- ✓ 好中球エラストアーゼ阻害薬
- ✓ 本邦で開発された薬剤
- ✓ ARDS(急性呼吸促拍症候群)治療に頻用されている



Page 2

効果に対する議論

効果あり

- ✓ シベレスタットは短期間の酸素化を改善させるとする先行研究は多数

効果なし

- ✓ 海外のRCTでシベレスタット使用群の死亡率が上昇する結果(Zeiger *et al*, 2004)

シベレスタット投与がARDS治療に有用か未だに議論されている

Page 3

シベレスタット疫学研究の必要性

- ✓ ARDS治療に対する有用性は未だ議論されている

- ✓ 早期投与が有用である可能性

早期投与が死亡率の減少に有用であることを示唆する報告がある(Hayakawa *et al*, 2010など)

- ✓ 大規模データによる効果検討がない

人工呼吸管理された重症肺炎患者を対象に、シベレスタット早期投与と死亡率の関連を大規模データを用いて検討した

Page 4

研究方法

使用データ

厚生労働科学研究DPC研究班データベース

期間

2012年4月～2014年3月

対象

DPC病院に入院し人工呼吸管理された重症肺炎患者 (n=41516)

介入

入院後1-2日目からのシベレスタットの投与

Page 5

DPCデータ

Diagnosis Procedure Data

- ✓ 2012年にわが国で独自に開発されたケースミックス患者分類システム
- ✓ 国内の急性期入院の約50%にあたる診療情報データ
- ✓ 年齢、性別、合併症、併存症、実施した検査・手技、使用薬剤、病院など詳細な診療データが含まれている
- ✓ 病名はICD10コードで入力される

Page 6

分析方法

- ✓ 傾向スコアを算出(ロジスティック回帰分析)

| | |
|----|---|
| 変数 | 年齢、性、COPD、喘息などの呼吸器基礎疾患の有無、透析などの処置、使用抗生剤、DIC(播種性血管内凝固症候群)治療薬剤、輸血製剤などの使用の有無 |
|----|---|

- ✓ 1:1 傾向スコアマッチング

- ✓ 死亡率をマッチング前後で比較

アウトカムを7日、30日死亡率とし、カイ二乗検定で比較した。

Page 7

RCTと傾向スコア分析

- ✓ ランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial, RCT)

介入群と非介入群をランダムに割り付け(無作為化)、交絡因子を均等化する

- ✓ 無作為化が困難である場合

⇒傾向スコア(P propensity Score)分析

介入の有無に關与する交絡因子を変数に用い、ロジスティック回帰分析で介入群、非介入群への割り付け確率を予測する

Page 8

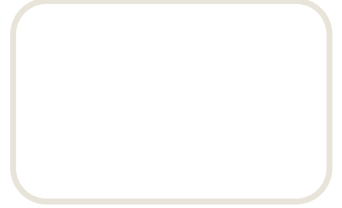
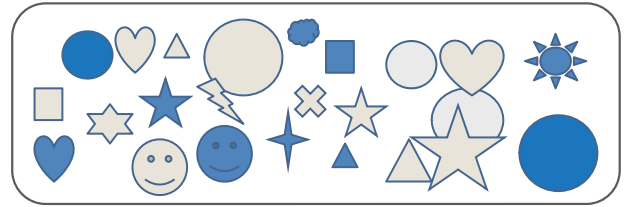
傾向スコアマッチング

✓ 傾向スコアが近いサンプルをマッチさせる

傾向スコアが近いサンプルは、交絡因子の分布が似る傾向がある。

✓ Standardized difference

2群の交絡因子の差の指標として用いられる。平均や割合の差を、分散を用いて標準化した指標であり、絶対値10以上で共変量に偏りがあるとされる。



Whdwp hqw ○ Frqwrō

対象患者の抽出

人工呼吸管理された重症肺炎患者(n=41516)

除外対象(n=22534)

対象患者(n=18932)

シベレスタット群
(n=1959)

コントロール群

傾向スコアマッチング

マッチング後シベレスタット群
(n=1726)

マッチング後コントロール群
(n=1726)

除外対象(n=22534)

- ✓ 入院3日後以降に人工呼吸管理開始となった患者(n=16409)
- ✓ 入院3日後以降にシベレスタット投与となった患者(n=639)
- ✓ 入院1日目、2日に死亡した患者(n=3386)
- ✓ JCS未入力(n=11)、抗生剤未使用患者(n=2139)

記述統計(マッチング前)

| Ydābēchn/ q(jk up hōq SVG | Sivelestat ep 4:8<, 9773848B4 | Control ep 4:9<:6, 777 | Standardized gānhōqth 73B |
|----------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Djh | 143:85:5 | 9773848B4 | 73B |
| P dāh | 46<6<4M, 43:63<6E, 49k | | |
| MFV vfrsh | | | |
| 3 | 4334<4M, <893<8E, 043D | | |
| 4I6 | 769<5E, 64:8<4:1, 04:3D | | |
| 43:0E3 | 534<43E, 49: <k, 4E | | |
| 43:0E33 | 654<49D, 5884<48D, 6:2 | | |
| Ufwa lēbēul ep hōhōtr | | | |
| Wkwp d | 85<6:1, 4744<4E, 057:3 | | |
| FR SG | 1<46D, 4674<k, 04:3D | | |
| Dwa lnhārcq | 19<7D, 18<47E, 03E | | |
| Sōōshā hōvōrcq | 4:4<3k, 538<4E, 05k | | |
| lndhshōnkōv | | | |
| Khp rg hōjvvl | 74<4k, 669<6E, 3:1 | | |
| FKG I | 46<k<3, 5:1<4E, 59E | | |
| HPP R | 5:1<4D, 6:1<8E, 46E | | |
| Qōōhōfōcō hōv | | | |
| Gōōōp hō | 183<6E7, 663<4<E, 86E | | |
| Q rōōhōgōhō | 8:1<6E3M, 546<45D, 76:1 | | |
| Rōōōfōp v | | | |
| 4E vku hōōōfōp | 53<4E, 59<4E, 053:1 | | |
| 5fōp a fōōōōōōōōōōō | 4:8<4D, 6<73<6E6E, 06:3D | | |
| ōōōōōōōōōōōōōōōōō | 4:1<4k, 69<3<64:1, 068E | | |
| ōōōōōōōōōōōōōōōōō | | | |
| 7fōōōōōōōōōōōōōōōōō | 673<4:7, 7679<68D, 04<3D | | |
| ōōōōōōōōōōōōōōōōō | | | |
| 8fōōōōōōōōōōōōōōōōō | 4568<6E3, 763<6E7, 14k | | |

記述統計(マッチング後)

| Ydābēchn/ q(jk up hōq SVG | Sivelestat ep 4:59, 142<848D | Control ep 4:59, 53<784:8 | Standardized gānhōqth 0:3 |
|----------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Djh | 142<848D | 53<784:8 | 0:3 |
| P dāh | 454<4:3E, 4568<4E, 057 | | |
| MFV vfrsh | | | |
| 3 | 1:7<64E, 187<4<E, 6:7 | | |
| 4I6 | 6:9<64E, 69<64E, 4E | | |
| 43:0E3 | 4:7<43E, 4<5<44E, 04E | | |
| 43:0E33 | 5:5<49E, 646<4:1E, 07E | | |
| Ufwa lēbēul ep hōhōtr | | | |
| Wkwp d | 7:6<1, 7<6<1, 3E | | |
| FR SG | 9<47E, 17<7E, 04E | | |
| Dwa lnhārcq | 1<7E, 18<7E, 01k | | |
| Sōōshā hōvōrcq | 4:1<4E, 53<4E, 05E | | |
| lndhshōnkōv | | | |
| Khp rg hōjvvl | 6:6<1, 65<4k, 4:7 | | |
| FKG I | <9<6E, 1<67E, 9E | | |
| HPP R | 49<3k, 46<4:1, 4E | | |
| Qōōhōfōcō hōv | | | |
| Uōōōōōōōōōōōōōōōōō | 9:1<6<k, 9<6<73E, 04E | | |
| Gōōōōōōōōōōōōōōōōō | 794<69E, 757<67E, 7:1 | | |
| Rōōōfōp v | | | |
| 4E vku hōōōfōp | 53<4E, 55<4E, 03k | | |
| 5fōp a fōōōōōōōōōōō | 4:9<43E, 49: <1, 4:1 | | |
| ōōōōōōōōōōōōōōōōō | 4:9<43E, 47<4:3D, 8E | | |
| 7fōōōōōōōōōōōōōōōōō | 655<4:2, 648<4:3E, 4E | | |
| ōōōōōōōōōōōōōōōōō | | | |
| 8fōōōōōōōōōōōōōōōōō | 4365<6<1, 43:6<9E, 07k | | |

7日死亡率

| | シベレスタット群 %(no.) | コントロール群 %(no.) | 死亡率の差 (95%CI) | P値 |
|--------|--------------------|-------------------|------------------|---------|
| マッチング前 | 10.9(214/1959) | 7.4(1257/16973) | 3.5(2.2-4.8) | <0.001* |
| マッチング後 | 10.3(178/1726) | 11.3(195/1726) | -1.1(-3.1-0.9) | 0.380 |

30日死亡率

| | シベレスタット群 %(no.) | コントロール群 %(no.) | 死亡率の差 (95%CI) | P値 |
|--------|--------------------|-------------------|------------------|---------|
| マッチング前 | 30.8(604/1959) | 19.0(3229/16973) | 11.8(9.9-13.7) | <0.001* |
| マッチング後 | 30.2(521/1726) | 27.7(478/1726) | 2.5(-1.2-4.8) | 0.115 |

考察

- ✓ 大規模データを用いた臨床疫学研究
先行研究はサンプルサイズが限られている
- ✓ シベレスタットは重症肺炎患者の死亡率を改善も増悪もさせない
メタアナリシス(Iwata et al,2010) でシベレスタットは死亡率を改善も増悪もしない結果であり、本研究はその結果と矛盾しない

本研究の限界

✓ マッチング後のシベレスタット群、非シベレスタット群の背景因子の調整に限界

P/F値、画像所見、APACHE IIスコア、SOFAスコア、肺障害スコアやDICスコアなどの重症度スコア、人工呼吸器設定のデータがDPCデータにはない

✓ 本研究の対象は重症肺炎患者で、ARDS患者に特化されていない

結語

大規模データを用いて傾向スコアマッチングにより交絡調整した分析において、人工呼吸器管理された重症肺炎患者に対するシベレスタット早期投与と死亡率に有意な関連は認められなかった

| Author(year) | Study design | Venue of the study | No. of patients | Participants | Sivelestat favored in decreasing mortality |
|-----------------------|----------------------------------|--------------------|---|---------------------------|--|
| Kadoi et al(2004) | RCT | Japan | Sivelestat group 12 Control group 12 | ARDS | ±(30day) |
| Zeiber et al(2004) | RCT | Multinational | Sivelestat group 241 Control group 241 | ALI on ventilation | ±(28day) -(180day) |
| Tamakuma et al(2004) | RCT | Japan | Sivelestat group 113 Control group 113 | ALI on ventilation | ± |
| Endo et al(2006) | RCT | Japan | Sivelestat group 113 Control group 113 | ALI | ± |
| Sato et al(2008) | RCT | Japan | Sivelestat group 19 Control group 16 | ALI/ARDS after pneumonia | ±(180day) |
| Hayakawa et al(2009) | Retrospective cohort | Japan | Sivelestat group 133 Control group 34 | ARDS and DIC | ±(in ICU) |
| Aikawa et al(2011) | non-randomized prospective study | Japan | Sivelestat group 404 Control group 177 | ALI with SIRS | +(180day) |
| Kishimoto et al(2016) | Retrospective cohort | Japan | Sivelestat group 1726 Control group 1726 | Severe pneumonia patients | ±(7 and 30 day) |