

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

大規模データを用いた耳鼻咽喉・頭頸部外科領域の  
稀少イベントに関する介入後短期アウトカム評価

氏名 鈴木さやか

#### 背景・目的

耳鼻咽喉科は、耳・鼻・口腔咽頭・気管・頭頸部と広範囲にわたる部位において感覚器機能（聴覚、平衡覚、嗅覚、味覚）を扱うのみならず良性・悪性腫瘍に対する頭頸部外科として多彩な疾患の診療と研究を担う。それぞれの疾患数は決して多くはなく、例えば頭頸部癌に目を向けると全癌に占める割合は約5%と少なく、発生部位により手術方法も大きく異なり疾患及び治療に起因する機能障害も様々である。稀少イベントに関する詳細な記述や介入後のアウトカムを論じるためには多数の症例蓄積を必要とする。耳鼻咽喉科領域でも一部でデータベースが構築されているものの十分とは言えない。そのため今回我々は本邦の全国規模の入院データベースを用いて、耳鼻咽喉科領域の各 clinical question に対し稀少イベントを詳細に記述し、介入後の短期アウトカムを評価した。大規模データを用いる意義と注意すべき点についても考察する。

## 対象

Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースは入院医療費の包括支払い制度とリンクされた本邦最大の入院データベースであり、一般病床からの退院記録の 50%以上をカバーする。今回我々は、厚生労働科学研究 DPC 研究班が保有するデータを用い、後方視的な検討を行った。

### 【研究①：慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術の合併症頻度】

**背景・目的：**保存的加療に難渋する慢性副鼻腔炎に対して内視鏡下鼻副鼻腔手術（Functional endoscopic sinus surgery：FESS）は安全で確立された術式であるが、各術式での合併症頻度や手術範囲による違いは不明であった。今回我々は、各術式毎の合併症を詳細に記述し、手術範囲と合併症発生の関連を評価することを目的とした。**方法：**2007年から2013年までにFESSを施行された患者を、日本鼻科学会による新たな手術分類に則り手術範囲を単洞手術（鼻内上顎洞手術、鼻内篩骨洞手術、鼻内蝶形洞手術）・複数洞手術（前頭洞篩骨洞手術など、手術範囲が2洞または3洞に及ぶもの）・全洞手術（汎副鼻腔根治手術）に分類した。総合併症（頭蓋内合併症、眼窩内合併症、多量出血、Toxic shock syndrome）を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析を施行した。**結果：**全50734件のFESSにおいて総合併症頻度は0.5%であり、蝶形洞篩骨洞手術が1.4%と最も高値であった。眼窩内合併症は複数洞手術で有意に高率であったが、その他の合併症では手術範囲との有意な関連は認めなかった。

### 【研究②：急性喉頭蓋炎の重症化因子】

**背景・目的：**上気道閉塞を来すと致死的な急性喉頭蓋炎に対し、早期の気道管理方針決定に役立つ重症化のリスク因子は不明であったため、短期に重症化するリスク因子を評価する。**方法：**2011年から2012年に急性喉頭蓋炎を契機に入院した症例を抽出し、入院2日以内に気道介入（気管内挿管または気管切開）されている、もしくは入院2日以内死亡例を重症例と定義した。重症化を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。**結果：**6072人の急性喉頭蓋炎患者で9.4%が重症化し0.4%が2日以内に死亡していた。高齢、男性、肥満、合併症（喉頭蓋嚢胞、糖尿病、肺炎）、大学病院が重症化と有意に関連があった。急性喉頭蓋炎入院件数は夏季に多かったが、重症化では季節差を認めなかった。

### 【研究③：口蓋扁桃摘出術の後出血とステロイド】

**背景・目的：**扁桃炎に対する口蓋扁桃摘出術後には低い確率で多量出血を生じる。術後の悪心嘔吐予防目的でしばしば術当日にステロイドが投与されるが、術後の多量出血との関連には統一された見解が示されていなかった。**方法：**2007年から2013年に口蓋扁桃摘出術を施行された患者を小児（15歳以下）と成人（16歳以上）に層別化し、術当日のみにステロイド全身投与されている群（ステロイド群）と観察期間中一度もステロイドを投与されていない群（コントロール群）に分類した。全身麻酔下の後出血止血術（以下、止血術）施行率を多変量ロジスティック回帰分析を用いて比較した。**結果：**小児31934人（ステロイド群1680人、コントロール群30254人）成人29496人（ステロイド群3087人、コントロール群26407人）が該当した。止血術は小児ではステロイド群で有意に多い（1.2%対0.5%、 $p<0.001$ ）ものの、成人では有意差は認めなかった（1.7%対1.4%、 $p=0.14$ ）。止血術は口蓋扁桃摘出術の7日後に最も多かった。多変量ロジスティック回帰分析にて背景因子を調整後も、小児においては術当日ステロイド投与は止血術発生の独立した危険因子であった（オッズ比2.50、95%信頼区間1.47-4.23、 $p=0.001$ ）。

### 【研究④：下咽頭癌に対する咽喉食摘術後の経口摂取自立まで】

**背景・目的：**咽頭喉頭頸部食道全摘術（以下、咽喉食摘術）の咽頭皮膚瘻発生リスクは明らかでなく、経口摂取自立までの期間に関するまとまった報告は存在しなかった。**方法：**2007年から2013年まで下咽頭癌に対し咽喉食摘術を施行された患者において、咽頭皮膚瘻発生を従属変数として危険因子を評価する目的で多変量ロジスティック回帰分析を行い、経口摂取自立までの期間を従属変数とした多変量回帰分析にて関連する要因を検討した。**結果：**549人中、33人で咽頭皮膚瘻を生じ、内19人は閉鎖術を要した。咽喉食摘術前の放射線療法のみが有意に咽頭皮膚瘻と関連があり（オッズ比3.17、95%信頼区間1.10-9.12、 $p=0.033$ ）、咽頭皮膚瘻のある患者では無い患者と比べて経口摂取再開までの期間が約3倍に延長していた（中央値67日対20日、ハザード比0.26、95%信頼区間0.15-0.44、 $p<0.001$ ）。

### 【研究⑤：超選択動注化学療法と脳梗塞（経静脈投与との比較）】

**背景・目的：**放射線併用超選択的動注化学療法（以下、IA-CRT）の手技に関連する合併症の一つである脳梗塞発生割合は明らかでないため、安全性評価を行った。**方法：**2010年から2013年に頭頸部癌を契機に入院し白金製剤を含む化学療法と放射線療法を併用されている患者情報を抽出した。血管造影・中和剤静注・抗癌剤を動注している症例をIA-CRT群、

中和剤使用がなく動注もされていない症例を静注群 (IV-CRT 群) として、1:4 傾向スコアマッチングを行い入院中の脳梗塞発生をアウトカムとして比較した。 **結果** : マッチングにて作成された 755 組のコホートにおいて、IA-CRT 群では IV-CRT 群よりも有意に多く脳梗塞が発生していた (1.4% (11 人/755 人) 対 0.4% (12 人/3100 人)、 $p=0.002$ )。相対リスクは 3.67、リスク差は 1.0、Number needed to harm は 97 であった。

## 結論

慢性副鼻腔炎に対する手術のように施行数は多くとも合併症が非常に稀な場合は、詳細な記述そのものが治療法選択の場面で有用であり、基礎資料としての価値を持つ。急性喉頭蓋炎は緊急性の高い稀な疾患であり、以前から季節性が注目されていた。諸外国での報告では統一された見解が示されていなかったが今回我々は入院日のデータを利用することで重症例には季節間差を認めないことを明らかにした。口蓋扁桃摘出術のような広く施行される手術であっても稀な合併症に対しては、異質性のある小規模無作為化比較試験由来のメタアナリシスの結果は限定的であり、本研究のような大規模データを用いた single study は有益である。下咽頭癌に対する咽頭喉頭頸部食道摘出術の咽頭皮膚瘻の危険因子や、経口摂取自立までの期間を詳細に検討することで、ハイリスク群では合併症を回避する対策を予め講じる一助となる。頭頸部癌に対する動注化学放射線療法は症例数も決して多くなく、手技に関連する脳梗塞の頻度を評価することは困難であった。無作為化試験が適さない状況下で、傾向スコアを用いて背景要因を調整し治療法選択に伴う交絡を可能な限り排除することで、比較可能な 2 群間での合併症頻度を比較することが可能となった。

稀少疾患や稀なイベントの場合、多くの症例を含む大規模データベースは利点が多い一方、検出された統計学的有意差が臨床的な意味を持つのか、生物学的に説明可能かどうか、常に考察が必要である。また、本来他目的のために収集されたデータを用いる二次データの分析では、測定されている項目が正確かつ妥当であるのか注意すべきである。適切な項目を妥当な解析手法を用いることで臨床に還元される有用な情報を得られることが本研究からも明らかとなった。感覚器領域を多く含む耳鼻咽喉科疾患においては今後、症状改善の目安となる指標や臨床検査結果を含むデータの集積が望まれる。