

済生会病院 DPC データに基づく新型コロナ入院患者の入院時併存疾患と死亡退院リスクの関連に関する臨床疫学的研究

山口 直人 (済生会保健・医療・福祉総合研究所 研究部門長)
松原 了 (済生会保健・医療・福祉総合研究所 所長代理)

要旨

済生会病院では新型コロナウイルス感染患者の積極的な診療を行ってきたが、特に入院患者の診療の当たっては死亡退院の防止は極めて重要である。そこで、新型コロナウイルス感染患者の入院治療を行った済生会病院の DPC データを基に、入院時併存疾患と死亡退院リスクの関連について臨床疫学的分析を行った。

解析対象は、済生会病院に 2020 年 2 月以降に入院し、2022 年 3 月末までに退院した入院患者の DPC データの中で主傷病が新型コロナウイルス感染症 (ICD10 で U07.1) の患者 14,173 名である。新型コロナウイルスの主要な流行株によって、入院時期が 2020 年 2 月から 2021 年 7 月までを「デルタ株以前」、2021 年 8 月から 12 月までを「デルタ株流行期」、2022 年 1 月から 3 月までを「オミクロン株流行期」と 3 分類して分析した。ロジスティック回帰分析で、流行期に加えて、性、年齢 (14 歳以下、15~64 歳、65~74 歳、75 歳以上) が死亡退院リスクとの関連を示したため、入院時併存疾患と死亡退院リスクとの関連の分析に際してロジスティック回帰分析で調整することとした。

死亡退院と有意な関連が認められたのは、肺性心疾患及び肺循環疾患 (オッズ比 7.54)、心弁膜障害 (オッズ比 3.08)、慢性腎臓病 (オッズ比 3.22)、肝疾患 (オッズ比 2.08) であった。さらに、これらの因子と流行期との交互作用を分析したところ、慢性腎臓病のみが流行期によってリスクが異なり、デルタ株以前ではオッズ比 6.00 (95%信頼区間: 3.81-9.43)、デルタ株流行期ではオッズ比 1.79 (95%信頼区間: 0.51-6.24)、オミクロン株流行期ではオッズ比 1.51 (95%信頼区間: 0.79-2.89) で、死亡退院に対するオッズ比はデルタ株以前に高かったことが明らかとなった。また、慢性腎臓病をステージ 1~3 とステージ 4~5 に分類して解析したところ、ステージ 1~3 ではオッズ比 1.42 (95%信頼区間: 0.55-3.66)、ステージ 4~5 ではオッズ比 4.70 (95%信頼区間: 3.03-7.28) でステージ 4~5 でのみ有意な関連を示した。

今回の分析は、2022 年 3 月末までに退院した新型コロナ入院患者を対象としたが、その後、大きな新型コロナ感染の流行が起きており、今後、データをさらに追加した分析が必要であるが、済生会病院における今後の診療の一助となることを願って、今回の報告をまとめた。

【キーワード】 新型コロナウイルス感染症、DPC データ、入院時併存疾患、死亡退院リスク

緒言

我が国における新型コロナウイルス感染者数は累計で2千万人に及び、死亡者数も4万5千人に達している。未曾有の大流行の中、済生会病院では感染患者の積極的な受け入れに務めてきたが、特に入院患者については累計で1万人以上の感染患者を受け入れ、治療に努めている。入院患者の治療の当たっては完治を最終目標とするが、特に、入院中の死亡、すなわち、死亡退院の防止は極めて重要である。流行当初より、重症化に関連する因子として、高齢患者、基礎疾患を有する患者に注意が向けられてきたが、死亡退院リスクを上昇させる要因を明らかにすることは新型コロナウイルス感染で入院した患者に適切な治療を行う上で極めて重要である。そこで、新型コロナウイルス感染患者の入院治療を行った済生会病院のDPCデータを基に、入院時併存疾患と死亡退院リスクの関連について臨床疫学的分析を行うことにした。

研究方法

解析対象は、済生会病院に2020年2月以降に入院し、2022年3月末までに退院した入院患者のDPCデータの中で主傷病が新型コロナウイルス感染症(ICD10でU07.1)の患者14,173名である。

新型コロナウイルスの主要な流行株によって、入院時期が2020年2月から2021年7月までを「デルタ株以前」、2021年8月から12月までを「デルタ株流行期」、2022年1月から3月までを「オミクロン株流行期」と3分類して分析した。

まず、上述の流行時期に加えて、性、年齢(14歳以下、15~64歳、65~74歳、75歳以上)と死亡退院リスクとの関連をロジスティック回帰分析で分析し、有意な関連を示す場合には、入院時併存疾患と死亡退院リスクとの関連の分析に際して、ロジスティック回帰分析で調整することとした。入院時併存疾患としては、重症化が懸念される疾患として厚生労働省からの資料(文献1)を参考にしつつ、ICD10による定義が可能で、十分な患者数が見込める疾患を取り上げることにした(表2参照)。

結果

(1) 新型コロナ入院患者数の推移

図1に入院年月別患者数を示した。2020年2月の1名が済生会病院に入院した最初の患者で、2月11名、3月146名と急激に増加したが、2020年4月7日の新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言の発出により、5月の31名と急速に減少した。第2波のピークは2020年8月の337名、第3波のピークは2021年1月の850名、第4波のピークは2021年5月の1,166名、そして第6波のピークは2021年8月の1,881名であった。なお、解析対象データは2022年3月末までに退院した患者で構成されており、2022年1月以降の入院患者には4月以降に退院した患者は含まれない。なお、既に述べた通り、入院時期が2020年2月から2021年7月までを「デルタ株以前」、2021年8月から12月までを「デルタ株流行

期]、2022 年 1 月から 3 月までを「オミクロン株流行期」と 3 分類して分析したが、それぞれの流行時期の入院患者数は「デルタ株以前」が 6,963 名、「デルタ株流行期」が 3,276 名、オミクロン株流行期は 3,934 名であった。

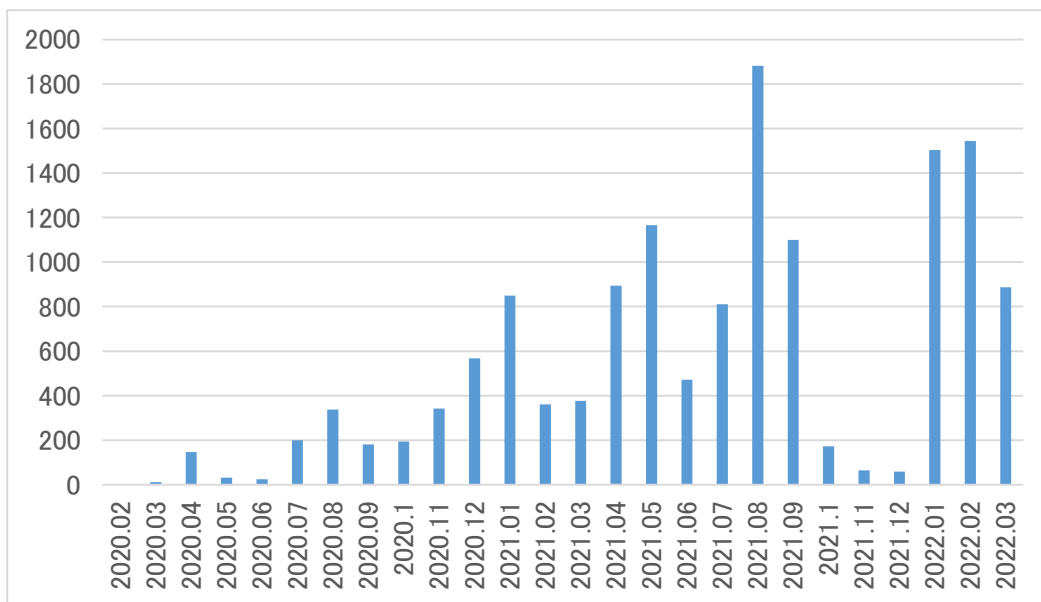


図 1. 入院年月別患者数

(2) 死亡退院率に対する性、年齢、流行期の影響

対象となった 14,173 名の中で、入院中に死亡して死亡退院となった患者は 544 名、死亡退院率は 3.8%であった。性・年齢階級別、流行期別の死亡退院率を図 2 に、また、ロジスティック回帰分析の結果を表 1 に示した。死亡退院率は男性患者の方が女性患者よりも高く (オッズ比 1.71)、年齢とともに死亡退院率は上昇する。ロジスティック回帰分析では 75 歳以上の群を基準にオッズ比が示されているが、14 歳以下の群ではオッズ比 0.014、15~64 歳の群ではオッズ比 0.056、65~74 歳の群ではオッズ比 0.32 であった。流行期では、オミクロン株流行期を基準にすると、デルタ株流行期が最も高く (オッズ比 1.64)、続いてデルタ株流行以前 (オッズ比 1.38) であった。死亡退院に対する性、年齢、流行期の影響はいずれも統計的に有意であった ($p < 0.001$)。

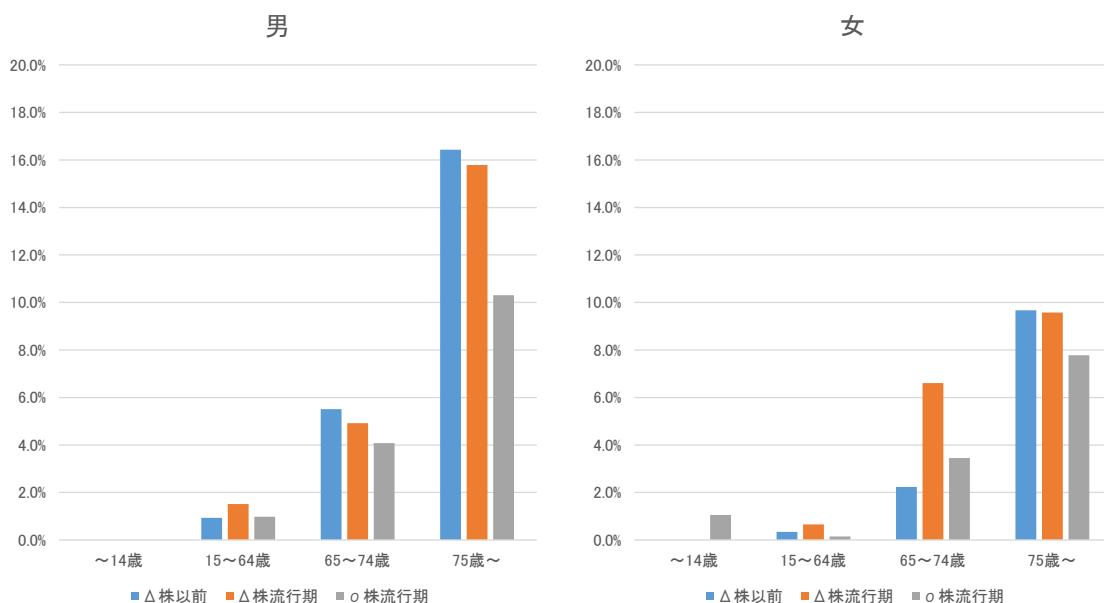


図 2. 性、年齢階級別、流行期別の死亡退院率

表 1. 死亡退院への性、年齢、流行期の影響に関するロジスティック回帰分析

変数	効果	対照	オッズ比	95%信頼区間	
性	男	女	1.71	1.42	2.05
年齢	~14歳	75歳~	0.014	0.002	0.098
	15~64歳	75歳~	0.056	0.043	0.074
	65~74歳	75歳~	0.32	0.25	0.40
流行時期	デルタ株以前	オミクロン株流行期	1.38	1.13	1.68
	デルタ株流行期	オミクロン株流行期	1.64	1.24	2.16

(3) 入院時併存疾患と死亡退院リスクの関連

表 2 には入院時併存疾患の有無別の死亡退院率を比較した結果を示した。これらの疾患の中で入院時併存疾患を有する患者が少なかった急性リウマチ熱、慢性リウマチ性心疾患、心膜炎、を除いた 12 疾患について、ロジスティック回帰分析を用いて死亡退院との関連を分析した結果を表 3 に示した。ロジスティック回帰分析では、性、年齢、流行期を調整し、後方消去法 (backward elimination) で有意な関連のある入院時併存疾患を見出し、オッズ比とその 95%信頼区間を算出した。

表2・入院時併存疾患の有無別の死亡退院比較

入院時併存疾患 (ICD10)	疾患なし			疾患あり			死亡退院率比	比の有意性
	死亡退院	患者総数	死亡退院率	死亡退院	患者総数	死亡退院率		
糖尿病 (E10～E14)	429	12,074	3.55%	115	2,099	5.48%	1.54	<.0001
高血圧性疾患 (I10～I15)	453	12,658	3.58%	91	1,515	6.01%	1.68	<.0001
急性リウマチ熱 (I00～I02)	544	14,173	3.84%	0	0			
慢性リウマチ性心疾患 (I05～I09)	544	14,172	3.84%	0	1	0.00%		
虚血性心疾患 (I20～I25)	528	13,979	3.78%	16	194	8.25%	2.18	0.0013
肺性心疾患及び肺循環疾患 (I26～I28)	536	14,127	3.79%	8	46	17.39%	4.58	<.0001
心膜炎 (I30～I33)	544	14,172	3.84%	0	1	0.00%		
心弁膜障害 (I34～I39)	540	14,144	3.82%	4	29	13.79%	3.61	0.0052
心筋症 (I40～I43)	542	14,150	3.83%	2	23	8.70%	2.27	0.2249
心伝導障害・不整脈 (I44, I45, I47～I49)	521	13,990	3.72%	23	183	12.57%	3.37	<.0001
糸球体疾患 (N00～N08)	544	14,154	3.84%	0	19	0.00%		0.3835
腎尿細管間質性疾患 (N10～N16)	543	14,153	3.84%	1	20	5.00%	1.30	0.7867
慢性腎臓病 (N18)	496	13,376	3.71%	48	253	18.97%	5.12	<.0001
慢性下気道疾患 (J40～J47)	532	13,745	3.87%	12	428	2.80%	0.72	0.2579
肝疾患 (K70～K77)	535	14,020	3.82%	9	153	5.88%	1.54	0.1858

表3. 入院時併存疾患と死亡退院に関するロジスティック回帰分析。性、年齢、流行期を調整し、後方消去法で有意な変数を選択した。さらに、流行期によるリスクの違いを [疾患有無] × [流行期] の交互作用を独立変数に加えて有意性を Wald χ^2 値で検定した。

入院時併存疾患 (ICD10)	全期間			流行期との交互作用	
	OR	95%CI		Wald χ^2	p
糖尿病 (E10～E14)					
高血圧性疾患 (I10～I15)					
虚血性心疾患 (I20～I25)					
肺性心疾患及び肺循環疾患 (I26～I28)	7.54	3.23	17.55	0.95	0.62
心弁膜障害 (I34～I39)	3.08	1.02	9.36	0.08	0.96
心筋症 (I40～I43)					
心伝導障害・不整脈 (I44, I45, I47～I49)					
糸球体疾患 (N00～N08)					
腎尿細管間質性疾患 (N10～N16)					
慢性腎臓病 (N18)	3.22	2.29	4.52	13.90	0.001
慢性下気道疾患 (J40～J47)					
肝疾患 (K70～K77)	2.08	1.01	4.31	2.18	0.34

OR： オッズ比、 95%CI： 95%信頼区間

表3に示すように、全流行期を対象としてロジスティック回帰分析で死亡退院と有意な関連が認められたのは、肺性心疾患及び肺循環疾患（オッズ比7.54）、心弁膜障害（オッズ比3.08）、慢性腎臓病（オッズ比3.22）、肝疾患（オッズ比2.08）であった。さらに、これらの因子と流行期との交互作用を独立変数に加えて流行期による死亡退院との関連の違いの有無を検定したところ、慢性腎臓病のみが流行期によってリスクが異なるという結果が得られた。改めて流行期別に慢性腎臓病と死亡退院リスクの関連を算出すると、デルタ株以前ではオッズ比6.00（95%信頼区間：3.81-9.43）、デルタ株流行期ではオッズ比1.79（95%信頼区間：0.51-6.24）、オミクロン株流行期ではオッズ比1.51（95%信頼区間：0.79-2.89）で、死亡退院に対するオッズ比はデルタ株以前に高かったことが明らかとなった。また、慢性腎臓病をステージ1-3とステージ4-5に分類して解析したところ、ステージ1-3ではオッズ比1.42（95%信頼区間：0.55-3.66）、ステージ4-5ではオッズ比4.70（95%信頼区間：3.03-7.28）でステージ4-5でのみ有意な関連を示した。

考察

新型コロナウイルス感染症を主傷病として済生会病院に入院した患者を対象とした今回の分析では、全期間を通じての死亡退院率は3.8%であった。死亡退院率は受け入れ患者の重症度等によって変わり得るので、その高低を他国や他の医療機関と比較、評価することは妥当ではない。むしろ、済生会病院内で分析を進めて死亡退院率に影響した因子を明らかにすることが今後の新型コロナ感染症患者の診療にとってプラスになると考えて、特に入院時併存疾患に焦点を当てた分析を進めた。

新型コロナ入院患者の死亡退院リスクを調べた45研究、患者総数18,300人をシステマティックレビューとメタアナリシスで分析したSilverioらの研究（文献2）では、年齢を調整した分析で糖尿病が死亡退院と有意な関係を示したが、高血圧は年齢を調整すると有意な関連は認められなかったと報告されている。同様に、米国の新型コロナ入院患者540,667名を分析したKompaniyetsらの研究（文献3）でも、合併症を有する糖尿病と肥満が死亡退院リスクと有意な関連を示したと報告されている。一方、本研究では、糖尿病、高血圧性疾患は単変量解析（表2）では有意な関連が認められたが、ロジスティック回帰分析（表3）では有意な関連は認められず、性、年齢との交絡により単変量でのみ有意な結果が得られたと考えられる。糖尿病については、今回の分析では、重症度や合併症が考慮されておらず、今後の課題である。高血圧性疾患についてはSilverioらの研究と矛盾しない結果であった。米国の64,781人の新型コロナ感染患者における死亡退院リスクを分析したRosenthalらの研究（文献4）では、ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬を服用している患者は死亡退院リスクが低かったと報告されており、高血圧症は適切に治療されている限り、死亡退院のリスクとはならない可能性が示唆されている。

本研究の単変量解析（表2）では、入院時併存疾患として虚血性心疾患を有する患者は、有さない患者と比較して、死亡退院率が2.18倍と有意に高いことが示されている。し

かし、性、年齢、流行期を調整したロジスティック回帰分析（表3）では死亡退院リスクとの有意な関連は示されず、おそらく、性、年齢との交絡によって単変量解析でのみ有意な結果が得られたと推測される。36研究（患者数335,720人）のメタアナリシスを行ったZhangらの研究（文献5）では、虚血性心疾患と新型コロナ患者の死亡リスクに有意な関連を認めたと報告しているが、この研究では虚血性心疾患と新型コロナ感染の時間的な関係が考慮されておらず、新型コロナ感染症の発症後に虚血性心疾患を発症した患者が分析に含まれていて、本研究の観察とは異なる。Saadら（文献6）は、ST上昇型心筋梗塞で入院した患者で新型コロナ感染のある群とない群を比較した研究で、新型コロナ感染がある群では有意に死亡退院リスクが高いという結果を報告している。また、新型コロナ感染を有する群は、感染のない群と比べて侵襲的な冠動脈インターベンションを受ける機会が少なかったと報告している。本研究では、このような違いまで分析できていないが、本来受けるべき診断、治療を新型コロナ感染のために受けられない可能性については、今後の検討課題と考える。

肺性心及び肺循環疾患は死亡退院リスクに有意な関連を示すことが本研究で示されたが、新型コロナ感染の合併症として急性呼吸窮迫症候群（ARDS）が発症し、急性肺性心が起こることが患者の死亡リスクを上昇させることが報告されており（文献7）、一致した結果である。新型コロナ感染によってARDSを発症し、肺性心を起こして入院に至るケースでは当然ながら死亡退院リスクは高くなると考えられる。

本研究では心弁膜障害を有する患者は死亡退院リスクが有意に高いことが示された。心弁膜障害を有する患者が新型コロナに感染した場合の影響を調べるために、COVID-19 Valve Disease (CVD) Registryと名付けられた国際的な疾病登録事業が行われており（文献8）、重症心弁膜障害を有し、新型コロナに感染した136名を対象とした分析では1名を除き入院治療を受け、30日以内に41.8%が死亡したと報告されている。心弁膜障害によって起こる肺高血圧などの呼吸システムの障害による可能性が指摘されている（文献9）。

慢性腎臓病が死亡退院リスクと有意に関連することが本研究で見いだされたが、2020年5月までに報告された12研究（患者数3,867,367人）のシステムティックレビューとメタアナリシスを行ったCaiらの研究（文献10）では、慢性腎臓病（CKD）を有する患者の中で新型コロナ感染患者と非感染患者を比較した結果、死亡リスクのオッズ比は5.81（95%信頼区間：3.78-8.94）であったと報告されている。Caiらの研究におけるCKDの定義は明確でないが、オッズ比は本研究のデルタ株以前のオッズ比（6.00）と近い。

本研究のロジスティック回帰分析（表3）では、入院時併存疾患に肝疾患の記載がある患者は、記載がない患者と比較して有意に死亡退院の可能性が高い（オッズ比2.08）という結果が得られた。最近発表されたシステムティックレビューとメタアナリシスの研究（文献11）では、40研究（患者数908,032人）が分析され、慢性肝疾患を持つ新型コロナ患者は、持たない患者と比較して有意に死亡リスクが高いことが報告されており、プー

ルされたオッズ比は 2.35 (95%信頼区間: 1.85–3.00) で本研究のオッズ比と近い値であった。

以上のように、本研究で死亡退院リスクとの有意な関連が認められた肺性心及び肺循環疾患、心弁膜障害、慢性腎臓病、肝疾患については、いずれも世界中からのこれまでの報告と一致する結果であった。一方、糖尿病については多変量解析で有意な関連が認められなかったが、合併症の有無などについてさらなる解析を行う必要がある。また、DPC データベース上では入院時併存疾患は 4 疾患までが登録可能となっており、診療上より重要な他疾患で埋められて登録されなかった可能性も考えられ、DPC データベースの制約といえる。

今回の分析は、2022 年 3 月末までに退院した新型コロナ入院患者を対象としたが、その後、大きな新型コロナ感染の流行が起きており、今後、データをさらに追加しての分析が必要であるが、済生会病院における今後の診療の一助となることを願って、今回の報告をまとめた。

文献

1. 厚生労働省第44回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会 (令和3年3月18日) 資料. 重症化リスクの高い基礎疾患を有する者の範囲について <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/uploads/11-19.pdf>
2. Silverio A, Di Maio M, Citro R, et al. Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *BMC Cardiovasc Disord* (2021) 21:23 <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01816-3>
3. Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, et al. Underlying medical conditions and severe illness among 540,667 adults hospitalized with COVID-19, March 2020–March 2021. *Prev Chronic Dis* 2021;18:210123.
4. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, et al. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. *JAMA Network Open*. 2020;3(12):e2029058. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.29058
5. Zhang R, Hao Y, Wang Y, et al. Significant association between ischemic heart disease and elevated risk for COVID-19 mortality: A meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine* 55 (2022) 95–97.
6. Saad M, Kennedy KF, Imran H, et al. Association between COVID-19 diagnosis and in-hospital mortality in patients hospitalized with ST-Segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2021;326(19):1940-1952. doi:10.1001/jama.2021.18890
7. Beyls C, Martin N, Booz T, et al. Prognostic value of acute cor pulmonale in COVID-19-related pneumonia: A prospective study. *Frontiers in Medicine* DOI=10.3389/fmed.2022.824994
8. Dvir D, Simonato M, Amat-Santos I, et al. Severe valvular heart disease and COVID-19: Results from the Multicenter International Valve Disease Registry. *STRUCTURAL HEART* 2021;5,(4):424–426 <https://doi.org/10.1080/24748706.2021.1908646>
9. Eyitemi J, Thomas B, Ramos Y, et al. SARS-CoV-2: Review of conditions associated with severe disease and mortality. *Int J Prev Med*. 2022 Aug 8;13:109. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_640_20.
10. Cai R, Zhang J, Zhu Y, et al. Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2021;53:1623–1629. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02740-3>
11. Nagarajan R, Krishnamoorthy Y, Rajaa S, et al. COVID-19 severity and mortality among chronic liver disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Preventing Chronic Disease: Public Health Research, Practice and Policy*, 2022. DOI 10.5888/pcd19.210228

Association between pre-existing medical conditions at hospitalization and in-hospital mortality risk among patients hospitalized to Saiseikai hospitals with COVID-19: A clinical epidemiological study based on DPC database

Naohito Yamaguchi and Satoru Matsubara
Saiseikai Research Institute of Health Care and Welfare

A total of 14,173 patients with COVID-19 were hospitalized to Saiseikai hospitals during the period of February 2020 to March 2022, and 544 patients (3.8%) died during hospitalization. Multivariate logistic regression analysis with in-hospital death as dependent variable identified male sex, older age, and different variant dominant period as independent predictors of in-hospital death. After controlling for these predictors, cor pulmonale and pulmonary circulation disorder, valvular heart disease, chronic kidney disease, and liver disease are found to be significantly associated with in-hospital mortality risk. These findings are useful to assess the prognosis of COVID-19 patients at admission.