

—特集 [臨床研究をはじめてみよう！ (6)]—



臨床研究をはじめてみよう！： リアルワールドデータを用いた臨床研究

田上 隆

日本医科大学救急医学教室

日本医科大学武蔵小杉病院救命救急科

1. はじめに

臨床研究をはじめるとなると、データ収集作業やデータベース構築には、多くの労力が必要である。現状の本邦のほとんどの施設で、データ収集・入力作業は多忙を極めていく若手臨床医が、膨大な労力と時間をかけて行っているのが現実であると思われる。著者も、これまでいくつかの多施設共同研究に関わってきた。例えば、関東地域の約70施設が参加した心肺停止の前向き多施設共同研究 (SOS-KANTO 2012 Study)¹、急性肺障害・肺水腫 (PiCCO Pulmonary Edema Study)²、くも膜下出血 (SAH PiCCO Study)³、肺血管外水分量剖検研究 (EVLW validation Study)⁴、等がある。全ての研究で、共通しているのは、研究計画や分析・論文執筆以上に、データ収集とデータクリーニングに膨大な時間と労力を費やしたことである。可能であるならば、臨床医にデータ収集・クリーニングの追加的な負担をかけることなく、様々な医療データが、電子的に正確かつ欠損値少なく収集できることがのぞましい。

近年、研究目的以外で収集した診療データを、リアルワールドデータとして、研究目的に二次利用する研究が増えている。本稿では、著者が行った研究経験をもとに、既に電子化されたデータを用いて、臨床研究を円滑に進めるための方法を考察する。

2. リアルワールドデータを用いた臨床研究の例

例1：第5の「救命の連鎖」研究⁵

Implementation of the fifth link of the chain of survival concept for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 126: 589-97, 2012

1：研究概要

心肺蘇生術の国際ガイドラインは、2000年以後、5年に一度改訂・発表されている。2005年までの同ガイドラインでは、①早期通報、②早期蘇生術 (心臓マッサージと人工呼吸)、③早期除細動 (電気ショック)、

④早期高度救命処置 (医療機関での蘇生術) の4つの「救命の連鎖」が提唱されていた⁶。しかし、蘇生術が奏効し、自己心拍再開した患者は、心停止後症候群という非常に重篤な循環呼吸動態を呈することがほとんどである。多くの場合同日に再度心停止となることが多く、生存し得たとしても脳機能に重篤な障害を残すことがほとんどである。

著者は、2008年に、福島県会津地域で、心停止症例で蘇生術がなされ自己心拍再開を得た症例に対して、1つの救命救急センターに集約し、集学的な治療を施行することにより、地域全体の患者予後を改善させるというコンセプトの医療システムを考案した (図1)。2008年当時の福島県会津地域では、ガイドライン2005に準じた治療が行われていた。したがって、(自己心拍再開)「蘇生後のケア」も重要であるとは、考えられていたがその明確な方法や根拠は弱かった。また、集中治療室を持たない2次救急病院では、専従・専門医が高度な集中治療を24時間体制で提供することは不可能であった。そこで我々は、病院間で連携・協力して取り組むことが必要ではないかと考えた。同地域では、心停止患者は、原則直近病院に搬送される。搬送先が2次救急病院では、例え自己心拍再開しても、それ以上の治療は行えず、入院後すぐに再度心停止となることがほとんどであった。そこであらたな取り組みとして、2次救急病院で自己心拍再開できた症例が発生した際は、3次救急病院に連絡をもらうこととした。救急専門医はドクターカーで各施設の救急室まで出向き、ドクターカー内から集中治療を開始し、救命センターに搬送する。その後、様々な高度集中治療を救命救急センター内で施行する。これが新しい5つ目救命の連鎖 (患者集約と集中治療) にあたる。5つ目の「救命の連鎖」を加えることで、地域全体の患者生存率および神経学的予後が改善できるのではないかとこの仮説をたてた。そして、2009年1月より2年間で、これまでの4つの「救命の連鎖」に加えて、第5の「救

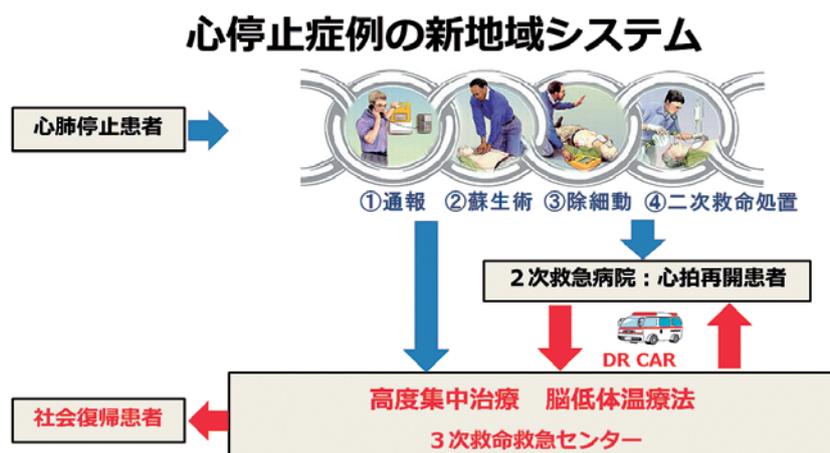
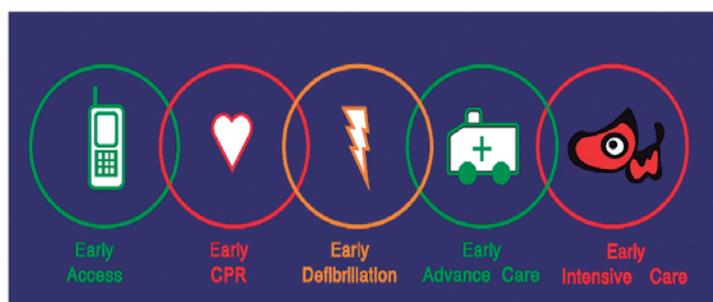


図 1

Aizu Chain of Survival Concept Campaign

2009年1月1日：多施設共同前向き臨床研究開始



**UMIN臨床試験登録システムに登録
(ID: UMIN000001607)**

図 2

命の連鎖」の有効性を検証する地域全体の前向き多施設共同研究 (Aizu Chain of Survival Concept Campaign) を実施した (図 2)。

主要評価項目としては、地域全体の院外心肺停止に対する、1 カ月後の脳機能良好 (CPC1, 2) の割合をヒストリカルコントロール (2006 年 1 月～2008 年 4 月) で検討した。その結果、本介入後、院外心停止症例の地域全体の神経学的予後の割合は、劇的に改善した (図 3)。

本研究終了間際の 2010 年の 10 月に、国際蘇生ガイドライン 2010 が発表され、本研究とほぼ同様のコンセプトが提唱された⁷⁾。本研究のコンセプトと偶然の一致であったが、本研究は UMIN の臨床研究登録 (ID: UMIN000001607) を行っていたため、本研究が先行していたことの証明となっている。

2：ウツタインデータの活用

本研究では、病院前情報の収集に際して、消防本部

に協力をいただき、ウツタインデータの提供をいただいた。我が国では、2005 年 1 月から全国の消防本部で一齐にウツタイン様式を導入された。全国統一的な導入は、世界初であった。ウツタイン様式は、心肺機能停止症例をその原因別に分類するとともに、目撃の有無、バイスタンダー (救急現場に居合わせた人) による心肺蘇生の実施の有無等に分類し、それぞれの分類における傷病者の予後 (1 カ月後の生存率等) を記録するための調査統計様式であり、1990 年にノルウェーの「ウツタイン修道院」で開催された国際会議において提唱され、世界的に推奨されているものである。本邦のウツタインデータには、消防の覚知時間、救急隊現場到着時間、病院到着時間等の時系列データも含まれる。

ウツタインデータは、消防の業務の一環として収集されているが、本研究でも有効活用することで、研究チームは病院到着後の研究データの収集のみを行うこ

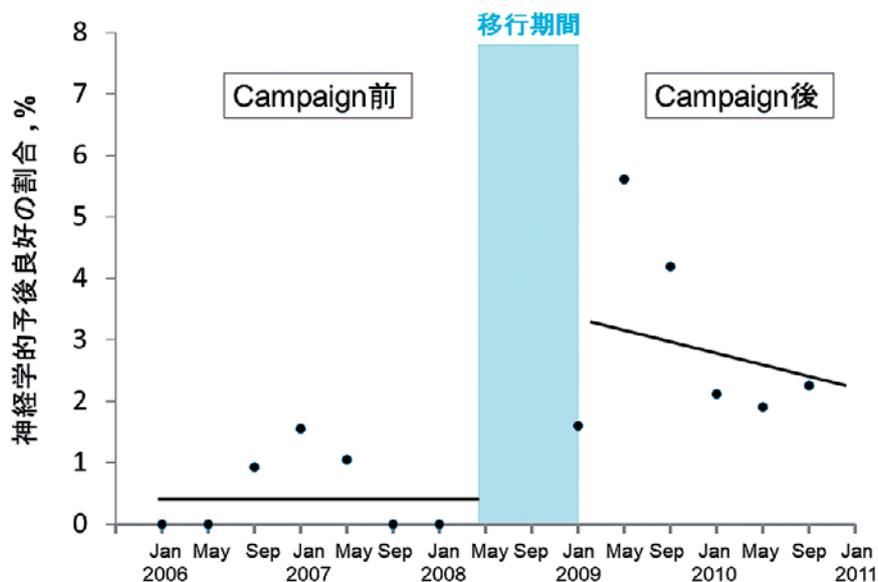


図3

とで、効率的なデータ集取とデータベースの構築が可能になった。本研究を通して、「標準化されているデータ」の素晴らしさを実感した。

例2：DPC データ研究

1：背景

著者は、2013年より、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・経済学分野（康永秀生研究室）で、Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを使用し、重症救急疾患における重要なクリニカルクエッションに対して研究を行っており、結果の一部を紹介する。

2：DPC データ概要

本邦では2003年から急性期病院にDPCに基づく診断群分類システムが導入され、DPCに基づく包括支払制度のもとでadministrative claim dataが電子的データとして作成されている。DPC病院は82の特定機能病院からスタートしたが、現在その参加施設は1,500施設を超えている。また、全国の救命救急センターのほとんど全てが(97.8%, 271/277施設)DPC参加病院である。

DPCデータは、主には診療報酬請求のために利用されているが、厚生労働省研究班（伏見研究班）は、各病院とそれぞれ個別に契約を結び、研究利用を目的に独自に「DPCデータベース」を構築し、様々な臨床疫学研究を行っている。DPCデータベースを臨床研究に二次利用する利点として、各病院の電子カルテシステムなどが異なっても、最終的に共通のフォーマッ

トとアウトプットスタイルでデータが収集がなされている（図4）。そのため、膨大なデータが大きなサンプル数で得られる。伏見研究班のデータベースには、年間約700万人のデータが新たに蓄積され続けている。これにより、ほぼ全ての入院を要する救急疾患について、診断名（diagnoses）、併存症（comorbidity）、検査・治療等に投下された資源の詳細、入院後の合併症（complication）、退院時転帰などのデータが、自動的に収集されている。DPCデータベースには以下のような医療情報が含まれる。

- ・医療機関情報：施設コード、開設主体、病床規模
- ・患者基本情報：年齢、性別、入退院日、入退院経路、救急搬送の有無、在院日数、退院時転帰・診断情報：診断名、入院時併存症、入院後合併症。
- ・手術情報：手術日、術式、麻酔法、麻酔時間、輸血量。
- ・入院中に実施した検査・処置、使用した薬剤・特定保険医療材料の種類・量・日付、医療費。

DPCデータベースを使用した臨床疫学研究は、様々な医療分野で行われており、研究論文も多数出版されている。

3：DPC データ活用例

DPC データ研究例1：重症市中肺炎に対する低用量ステロイド投与の有用性⁸

Defining low-dose corticosteroid: the pendulum still oscillates. Eur Respir J 46: 574-6, 2015

背景：重症肺炎に、低用量ステロイド投与が有効であるか否かは、明確になっていない。

新型コロナウイルス感染症の病態理解と治療法検討のための多施設共同研究



J-RECOVER :

Japanese multicenter REsearch of COVID-19 by assEmbling Real-world data

フロントラインに立つ臨床医のための研究

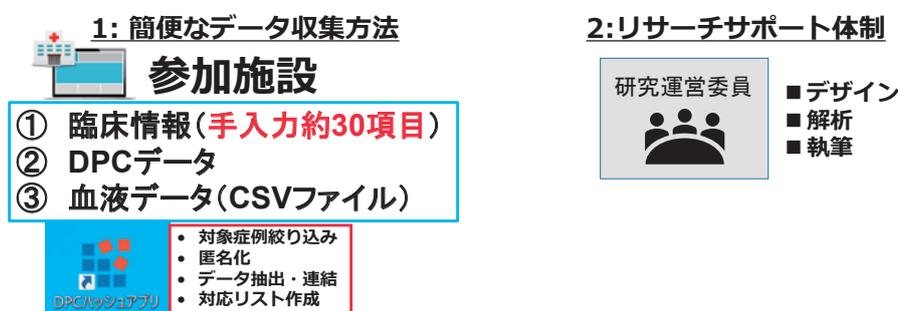


図 4

方法：DPC データベース（2010 年 7 月から 2013 年 3 月）を用いて、人工呼吸器を要する重症肺炎患者（n = 6,925）を、カテコラミンを使用した群（n = 2,524）および使用しなかった群（n = 4,401）に分類して、それぞれで解析を行った。傾向スコアマッチングによる解析を行った。主要評価項目は、28 日予後である。

結果：カテコラミンを使用した症例においては、低用量ステロイド使用群（ステロイド群，n = 1,280）と非使用群（control 群，n = 5,062）に死亡率の差を認められた（unmatched：24.6% vs. 36.3%, p = 0.001；propensity score-matched：25.3% vs. 32.6%, p = 0.01）。カテコラミンを必要としなかった症例においては、低用量ステロイド使用群と非使用群ではマッチング群では統計学的有意性は認めなかった（unmatched：16.0% vs. 19.4%, p = 0.01；propensity score-matched：17.7% vs. 15.6%, p = 0.22）。

結論：人工呼吸を要する重症市中肺炎患者で、カテコラミンを必要とする症例においては、低用量ステロイドの使用は、死亡率改善と関連する可能性が示唆された。

DPC データ研究例 2：本邦における、院外心停止患者の心拍再開後治療（低体温療法と経皮的冠動脈形成術）の経時的変化と入院死亡率の変化⁹

Changes in Therapeutic Hypothermia and Coronary Intervention Provision and In-Hospital Mortality of Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Nationwide Database Study. Crit Care Med 44: 488-95, 2016

背景：近年、院外心停止患者に対し、蘇生後の治療の重要性が示唆されている。本邦の治療状況を調査した。

方法：DPC データベースを用いた多重傾向スコア解析。2008 年～2012 年の 7 月から 12 月までに、385 病院に入院した、心室細動に伴う成人心原性院外心肺停止患者 3,413 例。心拍再開後治療実施の割合と 30 日入院死亡率を調査した。

結果：心拍再開後治療の割合は、経時的に上昇し（Mantel-Haenszel trend test, p < 0.001）、院内死亡率は減少していた（p = 0.006）。多重ロジスティック回帰分析では、変数としての 2011 年と 2012 年が、死亡率の減少と関連をしていた（2011, odds ratio [OR] 0.75, 95% confidence interval [CI] 0.57～0.98；2012, OR 0.61, 95%CI 0.47～0.81）。多重傾向スコア解析を用いた解析では、心拍再開後治療は死亡率の改善と有意に関連していたが、2011 年と 2012 年の変数は、有意差を認めなくなった（2011, OR 1.05, 95%CI 0.82～1.3；2012, OR 0.95, 95%CI 0.74～1.2）。

考察：2010 年は、ガイドライン改定の年であり、2010 年のガイドラインでは、蘇生後の治療の実施が強調されるようになっている。直接的な因果関係は証明できないが、本邦において、心室細動による成人心原性心肺停止症例の 30 日生存率は、2010 年を境に著明に改善している。この改善は、心停止後治療と関連する可能性がある。

DPC データ研究例 3：重症熱傷患者への予防的抗生剤の投与の有用性¹⁰

Prophylactic Antibiotics May Improve Outcome in Patients With Severe Burns Requiring Mechanical Ventilation: Propensity Score Analysis of a Japanese Nationwide Database. Clin Infect Dis 62: 60-6, 2016

背景：重症熱傷患者に対して、予防的抗生剤の全身投与は議論のあるところであり、またエビデンスが十

分ではないためガイドラインでも推奨されていない。本研究の目的は、重症熱傷患者に対して、予防的抗生剤が死亡率を改善するかを調べることである。

方法：DPCデータベースを用いた臨床疫学研究である。2010年7月より2013年3月までの間に、583施設の熱傷指数10以上の重症熱傷患者2,893例を調査した。人工呼吸器を使用した692例と使用しなかった2,201例に分けた。それぞれの群の中で、予防的抗生剤を使用した症例としなかった症例に分け、傾向スコアでマッチングを行い、232例、526例のマッチングペアをそれぞれ解析した。

結果：人工呼吸器を使用した群では、予防的抗生剤を使用した群の方がしなかった群に比べて、未調整の解析でも (control vs. prophylaxis; 48.6% vs. 38.3%; difference, 10.2%; 95% confidence interval [95%CI], 2.7 to 17.7), マッチング後の解析においても (47.0% vs. 36.6%; difference, 10.3%; 95%CI, 1.4 to 19.3) 予後がよかった。一方、人工呼吸器を使用しなかった群に老いては、予防的抗生剤の投与の有無で、未調整でも (control vs. prophylaxis; 7.0% vs. 5.8%; difference, 1.2%; 95%CI, -1.2 to 3.5), 傾向スコアマッチング後の解析でも (5.1% vs. 4.2%; difference, 0.9%; 95%CI, -1.6 to 3.5), 両群間に統計学的な差はなかった。

結論：重症熱傷患者に対して予防的抗生剤の投与は、人工呼吸器を使用している患者では28日死亡率を改善させる可能性がある。一方、人工呼吸器を使用していない症例では、予防的抗生剤の投与は、予後と関連しない可能性が高い。

DPCデータ研究例4：敗血症性DICにおける抗凝固療法の有用性¹¹⁻¹⁵

Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost* 12: 1470-9, 2014

Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost* 13: 31-40, 2015

Use of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation after intestinal perforation. *Front Med (Lausanne)* 2: 7, 2015

Supplemental dose of antithrombin use in

disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. *Thromb Haemost* 114: 537-45, 2015
Antithrombin concentrate use in sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: re-evaluation of a 'pendulum effect' drug using a nationwide database. *J Thromb Haemost* 16: 458-61, 2018

背景：敗血症性播種性血管内凝固 (DIC) に対して、アンチトロンビン製剤 (AT) 及びトロンボモデュリン α 製剤 (TM) の投与の有用性は議論のあるところである。敗血症性DIC症例において、AT, TMの投与と予後に関して検討する。

方法：DPCデータベース (2010年7月から2013年3月) を用いて、傾向スコア法及び操作変数法による解析を行った。重症肺炎に伴う敗血症性DIC患者と腹膜炎術後敗血症性DICの症例を対象として、それぞれ解析した。主要評価項目は、28日予後である。

結果：重症肺炎におけるAT:28日予後改善と関連する可能性が示唆された¹³。重症肺炎におけるTM:28日予後改善と関連しない可能性が示唆された¹⁴。腹膜炎におけるAT:28日予後改善と関連する可能性が示唆された¹⁵。腹膜炎におけるTM:28日予後改善と関連しない可能性が示唆された¹⁶。

DPCデータ研究例5：敗血症に対して免疫グロブリン^{17,18}

Intravenous immunoglobulin and mortality in pneumonia patients with septic shock: an observational nationwide study. *Clin Infect Dis* 61: 385-92, 2015

Intravenous immunoglobulin use in septic shock patients after emergency laparotomy. *J Infect* 71: 158-66, 2015

背景：本邦においては、敗血症や敗血症性ショックの症例に対して、抗菌薬と併用の形で、免疫グロブリンが使用されることがあるが、大規模な臨床データの報告は、ほとんどない。

方法：敗血症になる機序の違いや疾患そのものの予後の違いを考慮して、2つの病態をそれぞれ検討した。

①もっとも頻度の高く、重症度の評価が行いやすい「肺炎」¹⁷

②発症日・機序が明確で、最も血中エンドトキシン量が増加することが考えられる「大腸穿孔腹膜炎」¹⁸

傾向スコアマッチング及び操作変数法で解析した。

結果：①人工呼吸器が使用されかつ昇圧剤が必要であった、8,264例の重症市中肺炎で解析した。その結果、免疫グロブリンを使用した群と使用しなかった群では、入院死亡率に対して統計学的な差は認められな

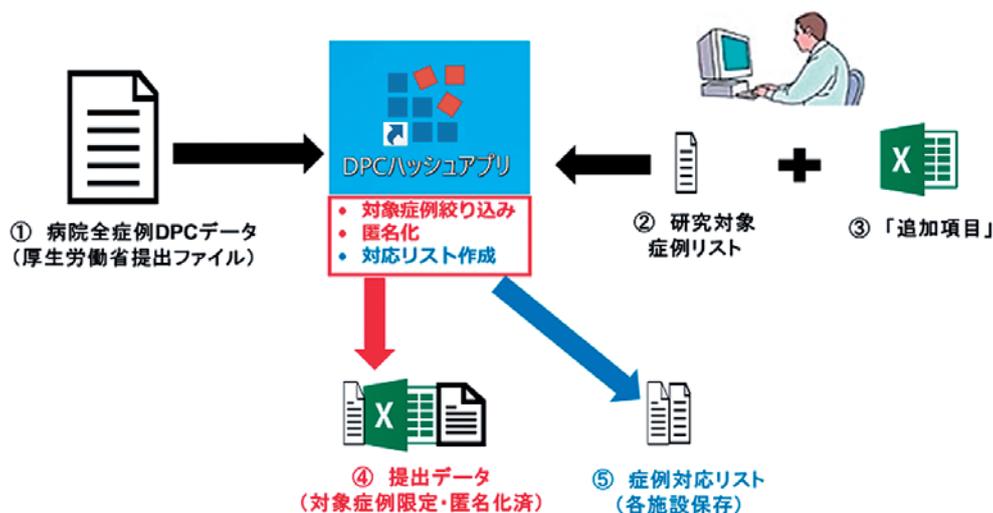


図 5

かった。②大腸穿孔腹膜炎で緊急手術され、その後人工呼吸器と昇圧剤が必要であった、4,919例の敗血症性ショック患者で解析した。その結果、免疫グロブリンを使用した群と使用しなかった群では、入院死亡率に対して統計学的な差は認められなかった。

3：DPC データ研究の限界

DPC データベースで行える救急疾患臨床研究には、いくつかの大きな研究制限がある。それは、救急疾患の重症度評価に欠かせないデータである、病院前情報（救急覚知時間、救急隊傷病者接触時間、現場滞在時間、搬送時間、心肺停止の場合は救命士特定行為の内容）と検査結果情報（血液検査、疾患別の重症度分類、循環呼吸動態指標、人工呼吸器設定など）が、存在しないことである。病名のコーディングの妥当性、死因が不詳であることなども、重要な研究の制限である。

例 3：新型コロナウイルス感染症の病態理解と治療法検討のための多施設共同研究：J-RECOVER (Japanese multicenter REsearch of COVID-19 by assEmbling Real-world data) study¹⁹⁾

Japanese multicenter research of COVID-19 by assembling real-world data: A study protocol. *Annals of Clinical Epidemiology*, 2022

背景：2020 年以後、本邦でも新型コロナウイルス感染症が蔓延した。そこで、これまでのデータベース研究の経験を元に、本邦での新型コロナウイルス感染症症例のデータベースを構築し、未解明研究課題を早急に解決することを目的に研究チームを立ち上げた（図 4）。

研究概要：

データ収集期間：2020 年 1 月 1 日～2020 年 9 月 30 日

参加施設・症例数：全国 66 施設・4,700 例

対象：各参加施設を退院した症例で、SARS-CoV2 ウイルス分離または病原体遺伝子検出や抗原検査陽性等により、新型コロナウイルス感染症の確定診断を得た症例。

データ収集の工夫：院内にある電子データをそのまま収集することで、データの利便性を損なうことなく、同日に前述でのべた DPC データ研究の Limitation も解決したいと考えた。

1. 参加施設からの共同研究者のリサーチセッションは、研究代表者と研究運営委員でとりまとめた。共同研究者は、研究運営委員・研究アドバイザーよりリサーチセッション洗練のためのアドバイスや高度な解析のサポートを受け、必要項目を決定した。

2. 手入力でのデータ収集は、リサーチセッションに必要でかつ、DPC データや血液検査データから取得できない、約 30 項目に厳選した。前述の DPC データ研究の制限であったバイタルサインや死因等も収集した。

3. 著者が開発した DPC のアプリケーションを用いて、DPC データを抽出・匿名化し、追加データを連結させることで効率的に収集した（図 5）。

① DPC データは、各施設が厚生労働省に提出しているファイルのコピーを使用する。

② 本研究の対象となる症例のリスト（CSV ファイル）を作成する。

③ ②のファイルに「追加項目」を追加する。

④ 上記①～③のファイルを「DPC ハッシュアプリ」

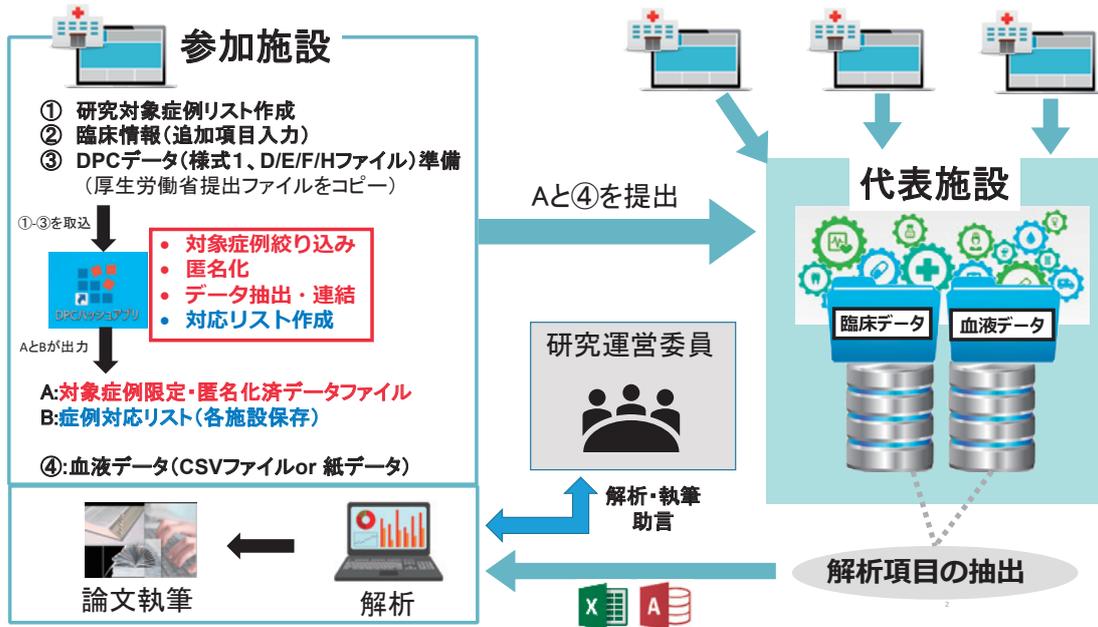


図 6

課題・懸念事項

方法

- データの形が不揃い
- 再提出の可能性(同じ処理をやり直す)
- 手作業でデータに触れるリスク
- データ量が不明(エクセルには不向きの可能性)
- 導入や移行に作業コストが発生する
- 研究で使用されることを視野にRとの親和性が欲しい
- DPCデータを扱うため親子関係(リレーション)を持ちたい
- 作業はオフラインで行いたい



図 7

を用いて、提出データを作成する。

4. 入院中の全血液検査・尿検査を電子データで収集した。参加者は、血液データの収集・入力は一切行わずに完遂できた。収集の工夫として、施設からのデータ形式は自由とし、研究代表者側で、標準化した。データ収集にあたり、いくつかの課題や懸念事項があったが、図7の方法で解決した。

5. データを研究代表施設で統合し、臨床情報・DPCデータ・検査値などが統合された臨床データベースを

構築した(図8)。

6. 100を超えるリサーチクエッションを研究参加者が立て、運営委員と一緒に解析し、論文投稿を行っている^{19,20}。

3. 今後のリアルワールドデータを用いた臨床研究

現在、臨床研究を行うにあたり、参加者・施設において、データの収集に多くの時間と労力を費やしている。この労力が、臨床研究参加への足かせになってい

作業フロー

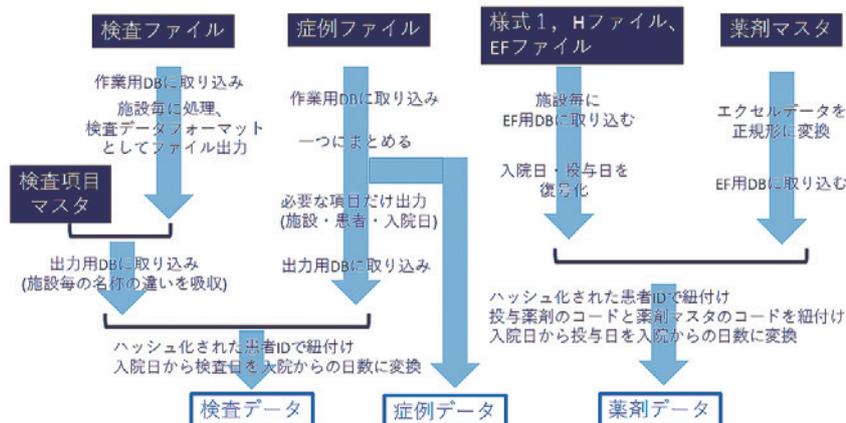


図 8

る可能性もある。今後は、病院の内外に存在し使用可能な電子データ（リアルワールドデータ）は、匿名化処理などを行った後、きちんと有効活用することで、正確かつ迅速なデータ収集可能になり、臨床研究がより迅速に行えると考ええる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献 :

1. SOS-KANTO_2012_study_group. Changes in pre- and in-hospital management and outcomes for out-of-hospital cardiac arrest between 2002 and 2012 in Kanto, Japan: the SOS-KANTO 2012 Study. *Acute Medicine & Surgery* 2015; 2: 225-233.
2. Tagami T, Nakamura T, Kushimoto S, et al. Early-phase changes of extravascular lung water index as a prognostic indicator in acute respiratory distress syndrome patients. *Ann Intensive Care* 2014; 4: 27.
3. Tagami T, Kuwamoto K, Watanabe A, et al. Optimal range of global end-diastolic volume for fluid management after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective cohort study. *Crit Care Med* 2014; 42: 1348-1356.
4. Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care* 2010; 14: R162.
5. Tagami T, Hirata K, Takeshige T, et al. Implementation of the fifth link of the chain of survival concept for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2012; 126: 589-597.
6. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005; 112: IV1-203.
7. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: S768-S786.
8. Tagami T, Matsui H, Yasunaga H. Defining low-dose corticosteroid: the pendulum still oscillates. *Eur Respir J* 2015; 46: 574-576.
9. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Changes in Therapeutic Hypothermia and Coronary Intervention Provision and In-Hospital Mortality of Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Nationwide Database Study. *Crit Care Med* 2016; 44: 488-495.
10. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Prophylactic Antibiotics May Improve Outcome in Patients With Severe Burns Requiring Mechanical Ventilation: Propensity Score Analysis of a Japanese Nationwide Database. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 60-66.
11. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Use of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation after intestinal perforation. *Front Med (Lausanne)* 2015; 2: 7.
12. Tagami T. Antithrombin concentrate use in sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: re-evaluation of a 'pendulum effect' drug using a nationwide database. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 458-461.
13. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, et al. Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1470-1479.
14. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb*

- Haemost 2015; 13: 31-40.
15. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Supplemental dose of antithrombin use in disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. *Thromb Haemost* 2015; 114: 537-545.
 16. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Use of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation after intestinal perforation. *Front Med (Lausanne)* 2015; 2: 7.
 17. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Intravenous immunoglobulin and mortality in pneumonia patients with septic shock: an observational nationwide study. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 385-392.
 18. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, et al. Thoracic aortic injury in Japan--nationwide retrospective cohort study. *Circ J* 2015; 79: 55-60.
 19. Tagami T, Yamakawa K, Endo A, et al. Japanese multicenter research of COVID-19 by assembling

- real-world data: A study protocol. *Annals of Clinical Epidemiology* 2022.
20. Yamamoto R, Kaito D, Homma K, et al. Early intubation and decreased in-hospital mortality in patients with coronavirus disease 2019. *Crit Care* 2022; 26: 124.

(受付：2022年5月8日)

(受理：2022年5月9日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。