

## 兵庫県における医療ビッグデータと法医学データを組み合わせた コホートデータベースを用いたリアルワールドデータによる自殺リスクの検討

研究代表者 宮森 大輔 (国立大学法人広島大学 病院 総合内科・総合診療科・助教)  
研究分担者 吉田 秀平 (国立大学法人広島大学 病院 総合内科・総合診療科・助教)  
大盛 航 (国立大学法人広島大学 病院 精神科・助教)  
鹿嶋 小緒里 (国立大学法人広島大学 大学院先進理工系科学研究科/IDEC 国際連携機  
構・准教授)  
研究協力者 長崎 靖 (兵庫県監察医務室・室長)

当該年度の研究期間：令和5年4月～令和6年3月（3年計画の2年目）

### 要旨

COVID-19 流行後の自殺増加の解決は喫緊の課題であるが、自殺はアウトカムとして頻度が低く、コホート研究による観察は困難である。医療レセプト・介護レセプトと兵庫県監察医務室データを統合したビッグデータを用いて COVID-19 流行前後での自殺事例の特性、背景疾患の変化、予測因子の同定、効果的な介入方法を探索的に検討する。2015年～2022年までを対象期間とし、同期間中に、兵庫県および隣県の医療機関を受診した患者の550万人の後方視的コホート研究を行う予定としている。2022年度はこれらの解析を行うための基礎的なデータ収集を行い、兵庫県監察医務室より、20年間の12000例の異状死事例データを抽出した。今後、これらのデータを用いて、自殺企図歴、救急受診歴・入院歴、自殺による死亡などをアウトカムとし、共変量で調整した多変量解析および COVID-19 前後での上記アウトカムの頻度の変化を分割時系列分析および Difference in difference (差の差分析)、生存時間分析での解析を予定している。薬剤疫学の面からも、COVID-19 罹患後に増加した投与薬剤を明らかにする。リスク集団を含む悉皆性の高いデータベースを用いることにより、COVID-19 流行前後における自殺リスクの同定とその変遷を明らかにし、介入点を探索的に検討し、政策提言への基礎的資料としたい。

## Investigation of Suicide Risk by Real World Data Using Cohort Database Combining National Database of Health Insurance Claims and Unnatural Death Database in Hyogo Prefecture

- Principal Researcher: Daisuke Miyamori (Assistant Professor, Department of General Internal Medicine, Hiroshima University Hospital)
- Co-Researcher: Shuhei Yoshida (Assistant Professor, Department of General Internal Medicine, Hiroshima University Hospital)
- Co-Researcher: Saori Kashima (Graduate School for International Development and Cooperation, Hiroshima University / Environmental Health Sciences Laboratory, Graduate School of Advanced Science and Engineering, Hiroshima University)
- Co-Researcher: Wataru Omori (Assistant Professor, Department of Psychiatry and Neurosciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University)
- Research Collaborator: Yasushi Nagasaki (Hyogo Medical Examiner's Office)

The Current Research Period : April/2024 to March/2025 ( 2 year of a 3 year plan)

### Summary:

Addressing the increase in suicide after the COVID-19 pandemic is an urgent issue, but suicide is an infrequent outcome and is difficult to observe through cohort studies. We will explore the characteristics of suicide cases before and after the COVID-19 pandemic, changes in background diseases, identification of predictive factors, and effective intervention methods using big data integrating medical and nursing care receipts and data from the Hyogo Prefectural Medical Examiner's Office. In FY2022, basic data for these analyses will be collected, and data on 12,000 cases of unusual deaths over a 20-year period will be extracted from the Hyogo Prefectural Medical Examiner's Office. We plan to use these data to conduct multivariate analyses adjusted for covariates using history of suicide attempts, history of emergency visits and hospitalizations, and death by suicide as outcomes, as well as interrupted time series analysis and difference-in-difference analysis to analyze changes in the frequency of the above outcomes before and after COVID-19. Survival time analyses are planned. In terms of pharmacoepidemiology, we will also identify drugs administered after COVID-19. By using a comprehensive database including at-risk populations, we hope to identify suicide risk and its evolution before and after the COVID-19 pandemic, explore intervention points and provide basic data for policy recommendations.

## 1. 研究目的

学術的背景および着想に至った経緯；

COVID-19 の流行は、倦怠感、呼吸障害などの身体症状のみならず、不安障害、抑うつなどの精神症状を増加させた (Sher L. 2021)。また、流行に起因する行動変容と、社会格差拡大が自殺を増加させており (John A. 2020)、喫緊の社会的課題である。

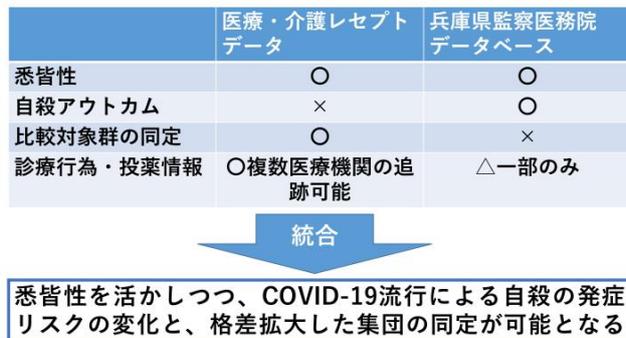


図1 データベース統合による相互補完

医療・介護レセプトデータベース(NDB)を用いたビッグデータ解析は、疾患の重症度や、死亡のデータが欠損しており、疾患の死亡リスクの分析研究は少ない。一方で、監察医務室の実務における検案および解剖事例は、警察の調査により非常に詳細な医学的、社会学的、人口統計学的なデータが収集されており、疫学的な観点からも非常に有用な情報が記載されている。我々はこれらのデータベースを統合し、各データの持つ欠点を補う大規模なリアルワールドデータ(RWD)による解析を可能にした(図1) (宮森ら,若手研究)。これにより、COVID-19による行動変容が疾患や予後に与えた影響の個票データに基づいた解析が可能である。

本研究の目的および特色；

悉皆性の高いデータベースの使用

我々の研究室で統合した外的妥当性の高い550万人規模のデータベースを用いることにより、まれなアウトカムである自殺の特性とリスクを評価することで上記課題の解決につなげる。COVID-19と自殺の関連を見た研究の多くが横断研究であり (Farooq S. 2021)、本研究ではリスク集団を網羅することで選択バイアスを減らし、かつ、背景疾患・通院歴・救急搬送歴およびその頻度・投薬治療歴、社会的要因などのリスク因子を含めて時系列で解析を行う点が独創的である。

時系列データに基づく因果推論

本研究では、1) COVID-19前後での自殺事例の特性、背景疾患の変化 2)自殺ハイリスク集団での予後予測因子の同定 3) COVID-19罹患後の背景疾患の出現頻度 4) COVID-19罹患/非罹患群での効果的な介入方法の探索的検討を行う。2022年度は以下の研究方法に示す仮説を検討するための基礎的なデータ収集を行い、来年度以降に実施する予定の以下の仮説について検討を行う方針である。

これまで連携することの少なかった公衆衛生学領域と法医学領域の研究者が連携し、相互に補完しつつ研究を進めることで、NDB研究に新たな視点を加え、法医学領域で蓄積されたデータの公衆衛生的な新たな有用性を示す。これにより、自殺という致死的かつ Preventable なアウトカムに至るまでの経緯や、背景疾患の悪化に影響する因子を詳細に把握するとともに、エビデンスに基づいた最適な医療体制の供給に貢献するものである。

## 2. 研究方法

本研究目的を達成するための研究体制

本研究では、精神科・総合診療科・法医学・公衆衛生学の専門家が密に協力し、本課題の多岐にわたる研究デザイン・解析手法を遂行する。ビッグデータ管理・運用経験のある吉田氏と、同データの解析経験の豊富な鹿嶋氏に加えて、急性期におけるリエゾン介入臨床・研究経験を持つ板垣氏と協働して行った。また、長崎氏には、法医学的データ収集のサポートを得る。

本研究目的を達成するための研究方法

本研究では、データとして疾患の投薬歴、通院における処置行為、救急搬送歴、自殺企図の有無、自殺の手段、自殺に至った理由を指標として含んでおり、本研究でのアウトカムとして用いる。その他の疾患の診断治療歴、入院歴、人口統計学的指標や COVID-19 の罹患の有無等の指標を用いて自殺リスクを増加させる要因の抽出を試みる。頻度の低いアウトカムに対して、前向きコホート研究を行うことはコストがかかるため現実的ではない。本研究においては、悉皆性の高いデータベースを使用し、探索的・網羅的な自殺リスクの解析を可能とすることで、以下の課題を実施する。

2024 年度

### 課題 1) COVID 前後での自殺事例の特性、背景疾患の変化(宮森・吉田・長崎)

COVID-19 流行前後での自殺企図・自殺事例の変化の動向は経時的に変化するため、通常の変量解析では前後比較は難しい。本研究ではまず、RWD を用いた時系列の解析に頻用され、頑健性も高い準実験的研究を用いる。

- A) デザイン；分割時系列分析(ITSA) (図 4)および差の差分分析(DID)。
- B) 対象；すべての患者を対象とする。
- C) 方法；いずれのデザインも背景にあるベースの傾向を除外して解析を行うことで、COVID-19 による真の影響を明らかにする。ITSA では、急激な変化が予想される COVID-19 流行の初期を Implementation term として解析から外し、前後での比較を行う。また、DID では共変量で調整を行い、上記アウトカムの各月(週)での点推定値を明らかにする。

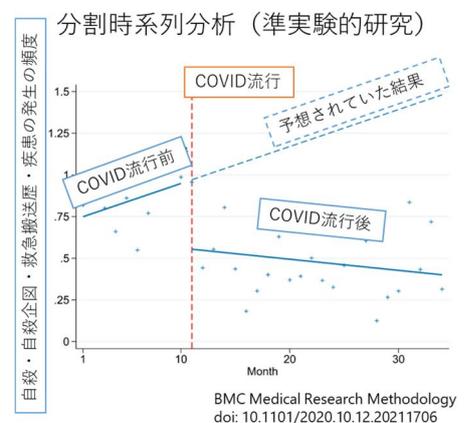


図4. 分割時系列分析の結果のイメージ

2025 年度

### 課題 2) 自殺ハイリスク集団での予後予測因子の同定 (宮森・吉田・大盛)

課題 1 において同定された COVID-19 後に増加した自殺ハイリスク集団を対象に、COVID-19 前後の期間でそれぞれ多変量解析を行い、結果を比較することにより、COVID-19 の流行により生じた行動変容により自殺リスクの増加となった因子を明らかにする。

- A) デザイン；多変量解析 (重回帰・ロジスティック回帰分析等)
- B) 対象；COVID-19 後にリスクが増加した疾患群
- C) 方法；COVID-19 前および後の期間で、各疾患の発症に関連する因子(年齢・性別・SES・家族

構成・投薬歴・基礎疾患・地域性)を用いて多変量解析を行い、各因子のリスク比を明らかにする。

上記課題 2 については、厚生労働省へ申請したデータの到着が 2023 年後半以降となったため、開始が遅れているが、一部データはすでに到着しており、解析を開始している。

### 課題 3) COVID 罹患後の自殺リスクとなる疾患の出現頻度 (宮森・鹿嶋・大盛)

COVID-19 罹患・および後遺症に加えて、流行による行動変容もリスクとなるため、非罹患群を比較群として検討を行う。

- A) デザイン；ITSA/DID および多変量解析。
- B) 対象；COVID-19 罹患患者。
- C) 方法；課題 1 および 2 で明らかにしたリスク因子をアウトカムとして、COVID-19 罹患群と非罹患群間でアウトカムの出現頻度を比較する。

### 課題 4) COVID 罹患/非罹患群での効果的な介入方法の探索的検討 (宮森・鹿嶋・吉田・大盛)

上記すべての課題により抽出されたリスクを用いて、傾向スコアマッチング(PS)による重みづけを行い、向精神薬等による投薬治療や各種精神行動療法を含む治療の介入群と非介入群に分けて、その自殺リスクの軽減の程度を観察する。大きく傾向が変化する中でのランダム化比較試験は現実的ではない中、RWD によるエビデンスの確立を目指す。

- A) デザイン；傾向スコアマッチングを用いた疑似ランダム化比較試験。
- B) 対象；COVID-19 罹患患者および非罹患患者。
- C) 方法；これまでの課題で抽出したリスクを用いて PS を行い割付した治療介入群と非介入群でのリスク比を Logistic 回帰または重回帰分析を用いて行う。

### 課題 5)社会経済格差による自殺のリスク比の検討

医療レセプトデータベースによる解析がデータ取得に時間を要した場合に上記課題 2-4 と併行して、革新的自殺研究プログラム領域 3-3 で研究開発された MIRIPO における国勢調査・国民生活基礎調査のデータを用いて、兵庫県監察医務室の 6 年分の住所データとの比較検討を行い、医療レセプトデータでは検証できない社会経済指標による自殺リスク比の解析を行う予定である。これにより右図のような解析結果が得られることを期待する。

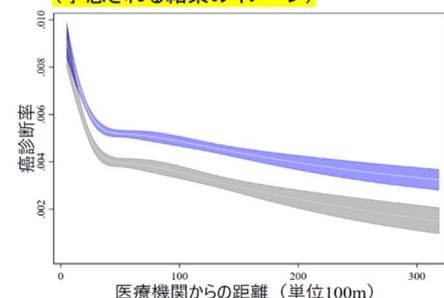
リスク比解析 (予想される結果のイメージ)

Factor	aRR	95% CI
COVID-19 pandemic	1.75	1.50 - 2.03
Age per 10yrs	1.3	1.22 - 1.39
Female Gender	0.85	0.75 - 0.97
Marital Status	1.45	1.32 - 1.59
Employment Status	1.9	1.71 - 2.12
Low Income	1.65	1.48 - 1.84
Education	0.8	0.72 - 0.89
Regular hospital visit	0.5	0.2-0.8

### 課題 6) GIS データを用いた Hot Spot Analysis

兵庫県監察医務室より収集したデータには自宅の GIS データが含まれており、これを用いて地図情報による精神科およびプライマリケア医までの距離によるアクセシビリティが、自殺リスクにつながるかについて検証を行う。上記成果に記載した、かかりつけ医および精神科医への通院が自殺リスクの低減につながっている可能性が、本課題の着想へとつながった。これにより右図のような解析結果を期待する。

Restricted cubic splineによる発生率 (予想される結果のイメージ)



課題5および6については、解析をすすめていく中で記述データ等により着想を得て、追加解析として計画に追加した。

### 本研究課題の意義・政策への提言

上記、各課題で得られた COVID-19 を背景にした格差増大と格差是正のための介入ターゲットとなる**集団の同定**を行いつつ、RWD での介入効果の評価・立証を行う。これらの課題を通して得られた知見は速やかに科学論文として公表する。また、外的妥当性の高いデータから得られた効果的な介入方法について、行政における政策提言のための基礎的資料としての利用および、自殺対策研究におけるフィードバックへとつなげる。これらの研究手法はこれまでの**精神科疾患を中心とした、自殺対策研究を大きく方針転換し、新たな視点を加えるもの**と確信している。

### 倫理面への配慮

本研究の実施においては、事前に広島大学疫学倫理審査委員会で承認を得た（E2022-0024）。本研究では、計画の遂行に当たり、事前に大学の倫理委員会の審査と承認を得て、個人情報の保護に十分な注意を払うと同時に、日本公衆衛生学会、日本法医学会等のガイドラインを遵守して行うものとする。

兵庫県監察医務院のデータはレジストリーのデータベースより得られたデータから、氏名、生年月日などの個人を識別可能な情報を削除し、個人情報とは無関係の番号を付け、匿名化を行っている。個人識別情報と付加番号の対応表は監察医務院において個人情報管理者が厳重に管理し、解析担当者には渡さない。NDB および介護レセプトデータにおいても、データ取得時点で連結不可能匿名化されている。

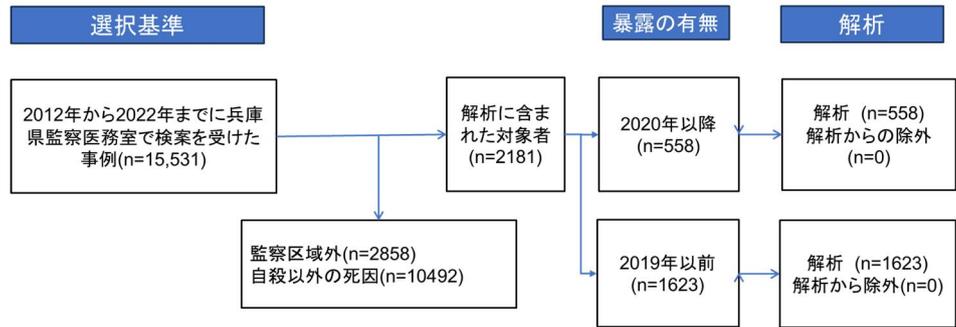
データ解析の際には、匿名化後のデータのみを扱うため、個人を特定できる情報は含まない。研究分担者も匿名化が行われたデータのみを対象に扱う。研究の成果を学会あるいは誌上に公表する際にも、個人を特定できる形では公表しない。

匿名化後のデータは、外部に接続していないコンピュータ（または外部記憶媒体に保存する場合にはセキュリティー機能のあるものを用い施錠可能なキャビネットで保管する）で保管し、解析時も外部に接続していないコンピュータを用いる。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の情報等を使用しない。

### 3. 研究結果

2024年度は、兵庫県監察医務室のデータを用いて、課題1の解析を行った。分割時系列分析を用いて、2020年以降を暴露期間、2012年から2019年までを対象期間とし、月毎の自殺数をアウトカムとして、全体における解析および各リスク集団の変化を検討した。感度解析として、2019年から2020年2月を浸透期間として、前後の比較を行った。

15531 例の検出事例のうち、2181 が自殺例として解析対象となった。そのうち、COVID-19 の流行期間中に 558 例、対象期間中に 1623 例の自殺事例を認めた。(右図)



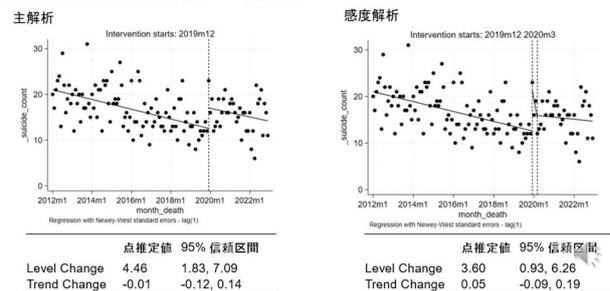
	Total	COVID流行前	COVID流行後
	N=2,181	N=1,623	N=558
年齢, 中央値(IQR)	54 (40-70)	55 (40-69)	53 (40-70)
性別,男性(%)	1,438 (66%)	1,079 (66%)	359 (64%)
かかりつけ医	1,513 (69%)	1,128 (70%)	385 (69%)
精神病院受診歴	870 (40%)	654 (40%)	216 (39%)
単身世帯	907 (42%)	670 (41%)	237 (42%)
ADL自立	2,074 (95%)	1,541 (95%)	533 (96%)

2/3 が男性であり、年齢の中央値は 54 歳であった。プライマリ・ケア医および精神科への通院歴のある患者は、それぞれ、69% および 40% であった。ほとんどの症例が ADL は自立していた。(左図)

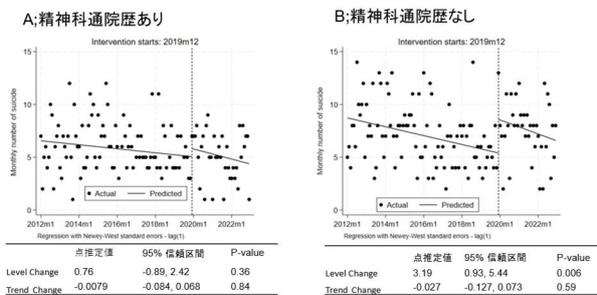
分割時系列分析では、主解析、感度解析のいずれにおいても、流行直後に急激な自殺頻度の増加を認めていた(点推定値 主解析 4.46 [95% CI] 1.83-7.09; 感度解析 3.60, [95% CI] 0.93-6.26)。(右図)

また、精神科通院歴のない集団では有意に自殺頻度の急激な増加を認めたが、精神科通院歴のある集団では、急激な増加は認めなかったことを明らかにし、第 40 回日本法医学会学術中四国地方会で発表した。(下図)

### 結果; 全自殺者の推移



### 結果; サブグループ解析 精神科への通院の有無と分割時系列分析



併せて、かかりつけ医を持たない集団においても、自殺の急激な増加を認め、かかりつけ医を持つ集団では自殺の急激な増加を認めなかった点を明らかにし、2024 年 6 月に浜松で開催されるプライマリ・ケア学会全国学術集会に演題採択され、発表予定としている。

上記の解析結果をまとめ、国際誌に” COVID-19 pandemic immediately increases

suicide rate, especially among population without psychiatry and primary care physician visits in Kobe, Japan; interrupted time series analysis using population-based database” という title で分担研究者およ

び、研究協力者とともに投稿し、現在 Under review の状態である。Pre-print についてもすでに閲覧可能な状態として web 上で公開している (<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4238720/v1>)。

課題 2 以降については、申請した医療・介護レセプトデータが届き次第開始する予定である。2023 年 11 月には、介護レセプトデータベースの一部を受け取り、データのクリーニングを開始している。今後医療レセプトデータを待って、介護レセプトデータおよび兵庫県監察医務室データとの比較を行い、課題 2 以降の解析を開始する予定である。計画については一部遅れているものの、2023 年に一部のデータが届き、解析を開始し、2024 年度に解析結果をまとめて発表する予定としている。

#### 4. 考察・結論

自殺率の上昇は COVID-19 パンデミックの直後に見られたという本研究の結果は、アメリカ、カナダ、日本を含む様々な国での自殺率上昇を示した他の研究結果と一致している。また、過去の研究では、COVID-19 流行期間中にメンタルヘルスの需要が増加し、精神科外来の混雑による医療機関の需要の逼迫が報告されている。これらの混雑には、医療機関とくに精神科への受診が、メンタルヘルス領域におけるスティグマや、行動変容による医療機関への受診の差し控え、受診が必要な人へのアウトリーチの不足などが影響連していた可能性が想定される。

加えて、本研究においては、定期的なプライマリ・ケア医および精神科通院があった患者においては、流行早期での自殺の増加を認めていなかったことから、医療機関への平時からの連携が、自殺予防に有効である可能性が示唆された。そのような中、本研究において精神科通院以外のプライマリ・ケア医への通院であっても、自殺頻度の抑制につながる可能性を認めた。今後対照群を追加して解析を行うことで、メンタルヘルスケアの必要な患者が、精神科受診を行うまでのバッファ、または、軽症の精神科疾患における治療介入の役割としてのプライマリ・ケア医が果たすべき役割の重要性が示唆された。これまでの研究においては、アウトカムのみを用いた分割時系列分析による検討であったため、医療介護レセプトデータのデータクリーニングが終了次第、兵庫県監察医務室データとの比較検討を行い、COVID-19 流行期間中における自殺のリスクを明らかにする予定としている。

#### 5. 政策提案・提言

本研究結果を通して、医療機関への通院が、今後起こりうる感染症パンデミック等の急激な行動変容において、自殺リスクを抑制する方向に働く可能性が示唆される。しかしながら、メンタルヘルスにおいて、急激な行動変容の時期においては、精神科外来が特に混雑していたため介入が必要な患者すべてを受け入れることはできていなかったと想定される。また、精神科のみではすべてのメンタルヘルスの発生に対応できない場合に、プライマリ・ケア医への受診であっても、自殺という最悪のアウトカムを低減できる可能性が示唆された。精神科受診の敷居が高い日本では、軽症者やリスクの低い人はまずプライマリ・ケア医を受診しているという報告もあり、日本のプライマリ・ケア医による心身症治療の頻度は諸外国と比較して低いと推定されていることから、プライマリ・ケアにおける極端な受診頻度を減らす政策や、優先的なケアが必要な患者に時間を割くための十分な診療報酬の確保、プライマリ・ケアにおける軽症の精神疾患患者の介入の促進などが、今後のパンデミックにおける急激なメンタルヘルスケアの需要改善につながると考えられる。

## 6. 成果外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国際誌 0 件、国内誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表（国際学会等 0 件、国内学会等 1 件）

宮森 大輔, 長崎 靖, 池谷 博, 吉田 秀平, 伊藤 公訓. 兵庫県監察医務室における自殺事例の推移; 分割時系列分析を用いた COVID-19 の影響の推定. 第 40 回日本法医学会学術中四国地方会; 2023.10.15; 岡山 2023.

(3) その他外部発表等

なし

## 7. 引用文献・参考文献

1. Sher L: The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. Qjm. 2020, 113:707-712. 10.1093/qjmed/hcaa202

2. Sher L: Post-COVID syndrome and suicide risk. Qjm. 2021, 114:95-98. 10.1093/qjmed/hcab007

1. John A, Pirkis J, Gunnell D, Appleby L, Morrissey J: Trends in suicide during the covid-19 pandemic. Bmj. 2020, 371:m4352. 10.1136/bmj.m4352

## 8. 特記事項

(1) 健康被害情報

なし

(2) 知的財産権の出願・登録の状況

なし