

平成 25 年度

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

「妊婦における医療用医薬品の安全性に関するエビデンスの構築のための

薬剤疫学研究の基盤整備および実践」

分担研究報告書

2. レセプトを用いたデータベース研究(レセプト研究)

D. 出生直後の高額医療費と妊娠中の薬剤曝露について

分担研究者 赤沢 学 明治薬科大学公衆衛生・疫学教室・教授

【目的】診療報酬請求(レセプト)データを用いて妊娠中の薬剤への曝露と出生児の健康被害の関連性を評価するために、出生直後の年間医療費を考慮して先天性疾患の定義を行い、母親の薬剤曝露との関連性について定量的評価を行った。

【方法】日本医療データセンターのレセプトデータから、2005年1月から2011年12月までに出生した児並びに突合可能な母親のデータ33,909組を使用した。出生後1年間の医療費が100万円を超え、傷病名にP(周産期に発生した病態)もしくはQ(先天奇形・染色体異常)を含む患児をケース、それらの傷病名を含まない患児をコントロールとして選択、その背景因子、母親の妊娠中の薬剤使用実態について比較を行った。

【結果】ケースに該当する患児は656例で、年間医療費の平均値、中央値はそれぞれ356万円、205万円であった。双子は41件あった。ケースと突合できた母親は605例で、その3割が35歳以上の高齢出産、85%が何らかの薬剤を妊娠期間中に服用していた。薬効分類別には感冒治療剤や漢方薬の使用が比較的高かった。

【考察】レセプトデータに含まれる情報から先天性疾患をもつ患児を同定するために出生直後の医療費を使うことは、症例を絞り込むためには有益であると思われた。ただし、個人情報保護のため誕生日が明らかでない、出産時の状態など医学的な情報が不足しているなどの欠点もあるので、利用できる情報を最大限に利用したさらなる工夫が必要である。

A. 研究目的

診療報酬請求(レセプト)データを用いて妊娠中の薬剤への曝露と出生児の健康被害の関連性を評価するためには、レセプトに含まれる情報をどのように利用して母親の妊娠中の薬剤曝露と出生児の健康被害を定義するかが重要な課題である。本研究では、出生後1年間にかかった費用から、先天性疾患の定義を行うことが可能か検討し、母親の薬剤曝露の関連について定量的評価を

行うことにした。具体的には、出生児の費用データから、高額医療費を使用した児のレセプトを抽出し、先天性疾患の有無を確認した。高額医療費を使用した児のレセプトを、母親のレセプトとリンクし、母親の薬剤曝露について調査・分類した。

B. 研究方法

1. 使用データ

株式会社日本医療情報センターが有するレセプトデータのうち、2005年1月1日から2011年12月31日までに出生した児並びにその母親のレセプトデータを使用した。

2. 対象

母親のレセプトデータとリンク可能な出生児33,909例。ただし、母親と同じ健康保険組合に加入している場合に限定した。

3. 解析方法

出生後1年間の医療費を集計した。なお、個人情報保護のため、児のデータとして誕生日に関する情報は提供されていない(誕生年のデータしかない)。そこで、傷病ファイルの診療開始日のデータと、患者ファイルの誕生年のデータを使って、「誕生年」かつ「最初の診療開始日」を児の誕生日と設定した。その後、誕生月を含む1年間(366日間)の医科入院、医科入院外の医療費(点数)を合計して、出生1年間の医療費を計算した。

傷病名(ICD10)分類の情報を使って、どの傷病名で医療サービスを受けたかを整理し、年間医療費との関連性を調べた。特に、P:周産期に発生した病態、Q:先天奇形、変形および染色体異常に着目し、その発生頻度、順位を求めた。

年間医療費が100万円以上並びに傷病名PもしくはQの医療サービスを受けた患児をケースとして定義した。一方、傷病名PおよびQのない患児の中からケースの2倍にあたる数をランダムに選んでコントロールと定義した。それぞれの特徴(医療費、誕生年、兄弟数、双子有無)について記述的にまとめた。

ケースとコントロールに該当する患児の母親を誕生月と患者IDを使って突合した。なお、複数の患児を出生した母親については、最も早い出産のみを対象にした。

出産日から300日を妊娠期間と定義して、その間の薬剤使用についてまとめた。ATCコードを参考に、どの領域の薬剤が使用されたかを記述的にまとめた。また、妊娠期間中を100日毎に分類し(I期~III期)、同様にまとめた。使用頻度の高い薬効群に関しては、ATCの小分類まで求めた。

C. 研究結果

1. 患児の年間医療費と傷病名の関係

対象者のうち何らかの傷病名がついた医療サービスを受けた患児は33,824名であった。これらの患児のうち、どの傷病名によるものかを発現頻度とその順位をまとめた。また、それを年間医療費別に集計した。その結果、周産期もしくは奇形に関する疾患として傷病名PもしくはQの順位は、年間金額が上がる毎に上昇し、年間100万円以上の医療費を使った患児ではPが3位(78%)、Qが7位(55%)であった(表1)。

2. 年間医療費100万円以上で、PもしくはQの傷病名を有する症例について

該当する症例656例をケースとして定義した。年間医療費の平均(標準偏差)、中央値、最大値は、それぞれ3,560,590円(3,562,910円)、2,053,580円、34,175,560円であった。比較対照のため、PおよびQの傷病名を持たない患児の中から1280例をランダムに抽出した。

3. ケースとコントロールの背景比較

患児の性別、誕生年、双子、入院有無、外来日数についてまとめた(表 2)。双子はケースのみに認められ、ケースの方が入院、外来とも多く利用していた。

4. 母親の背景比較

ケース並びにコントロールの患児を出生した母親は 1844 名であった。対象期間中に複数の患児を出産した母親は 91 名で、その場合、最も高額な医療費を使った患児の出産時の情報を解析に使った(2 児出産 91 名、3 児出産 1 名あり)。母親の出産時の年齢分布を表 3 にまとめた。ケースの方が高齢出産(35 歳以上)の割合が多かった。

5. 母親の薬剤利用

妊娠期間中の薬剤使用の割合を表 4 にまとめた。いずれの期間においてもケースの方が何らかの薬剤を使っている割合が多かった。また、使用薬剤を薬効群別・時期別にまとめた(表 5)。A 消化管と代謝作用、J 全身用抗感染薬、R 呼吸器系の薬剤はいずれの期間においても比較的使用頻度が高かった(薬剤の詳細の内訳は参考資料としてまとめた)。なお、出産直前(期)以外に使用の多かった薬剤は、単味の鎮痙剤と抗コリン剤、去痰薬、全身性抗ヒスタミン剤、鎮咳薬、単味剤、抗感染薬を含有しない感冒治療剤、漢方薬などであった。

D. 考察

妊娠期間中の影響による出生児への影響を確認するため、レセプトデータに含まれる傷病名コ

ード並びに出生後 1 年間の医療費の情報を用いて問題ありと考えられるケースを定義した。更に、比較対照として問題なしのコントロールを定義した。ケース症例は、年間医療費だけでなく、入院や外来診療の利用頻度が高いものを選んだ。また、母親の情報と突合した場合、出産時の年齢や薬剤使用頻度が高いことが見出された。このような情報を使うことによって、ある程度症例を絞り込み、より詳細な評価を行いやすくなることが示唆された。

E. 参考文献

1. 林昌洋ら 実践妊娠と薬 10,000 例の相談事例とその情報 第 2 版 じほう 2010
2. 伊藤真也ら 妊娠と授乳 薬物治療コンサルテーション 南山堂 2011
3. 妊娠と薬情報センターホームページ：
<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>
4. メルクマニュアル 先天異常の基礎知識
<http://merckmanuals.jp/>
5. 日本小児遺伝学会 国際基準に基づく小奇形アトラス 形態異常の記載法
<http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/atlas/index.html>
6. 厚生労働省 疾病及び関連保健問題の国際統計分類: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/sippeil/>

F.研究発表

論文発表 なし

学会発表 日本薬学会第 134 年会(平成 26 年 3
月 27-30 日)で発表予定

G.知的所有権の取得など

特許許可なし

実用新案登録なし

表1 年間医療費別の傷病名分類の発現頻度

疾患	全患者 N=33824		5万円以上 N=20571		10万円以上 N=11401		50万円以上 N=1549		100万円以上 N=731						
1 呼吸器系	J	30047	89%	J	20090	98%	J	11122	98%	J	1428	92%	J	649	89%
2 皮膚	L	26572	79%	L	18157	88%	L	10288	90%	L	1320	85%	L	605	83%
3 眼・耳	H	17159	51%	H	13340	65%	H	8165	72%	H	1012	65%	P	573	78%
4 感染症	A	16948	50%	A	13216	64%	A	7958	70%	A	935	60%	H	459	63%
5 他の異常所見	R	10357	31%	B	7885	38%	B	4939	43%	P	908	59%	R	431	59%
6 感染症	B	9947	29%	R	7679	37%	R	4830	42%	R	871	56%	E	402	55%
7 消化器系	K	7765	23%	K	6051	29%	K	3861	34%	K	678	44%	Q	402	55%
8 周産期	P	6445	19%	T	4768	23%	T	2992	26%	E	669	43%	A	394	54%
9 傷病	T	5815	17%	P	4261	21%	P	2853	25%	B	617	40%	K	357	49%
10 内分泌	E	4332	13%	E	3504	17%	E	2519	22%	Q	586	38%	D	315	43%
11 損傷・中毒	S	3890	12%	S	3075	15%	S	1829	16%	D	468	30%	B	260	36%
12 先天奇形	Q	2875	8%	Q	2255	11%	Q	1698	15%	T	332	21%	I	182	25%
13 血液・造血器	D	1941	6%	D	1604	8%	D	1253	11%	N	240	15%	T	150	21%
14 尿路性器系	N	1487	4%	N	1232	6%	N	881	8%	I	226	15%	N	114	16%
15 筋骨格系	M	1450	4%	M	1111	5%	M	695	6%	M	184	12%	G	99	14%
16 循環器系	I	737	2%	I	616	3%	I	479	4%	S	170	11%	M	75	10%
17 精神・行動	F	562	2%	F	438	2%	F	319	3%	G	155	10%	F	72	10%
18 神経系	G	385	1%	G	335	2%	G	291	3%	F	111	7%	S	67	9%
19 妊娠・分娩	O	291	1%	O	192	1%	O	139	1%	Z	55	4%	Z	47	6%

表 2 患児の背景因子の比較

	ケース		コントロール	
患児数	656		1280	
性別(男)	355	54%	686	54%
誕生年				
2005	17	3%	93	7%
2006	54	8%	159	12%
2007	52	8%	192	15%
2008	74	11%	188	15%
2009	121	18%	236	18%
2010	176	27%	251	20%
2011	162	25%	161	13%
双子 (同じ出生日)	41	6%	0	0%
入院有無	636	97%	110	9%
平均日数	45	日	7	日
外来有無	617	94%	1278	100%
平均日数	24	日	15	日

表3 母親の年齢

母親年齢	ケース	コントロール
対象者数	605	1239
17-19	3 0%	8 1%
20-24	43 7%	126 10%
25-29	161 27%	400 32%
30-34	222 37%	486 39%
35-39	150 25%	192 15%
40以上	26 4%	27 2%

複数の子供を期間内に産んだ母親の場合、最も高額な医療費を使った子供の出生児の年齢とした(2児出産91名、3児出産1名)

表4 母親の妊娠期間中の薬剤使用

期間	ケース	コントロール
対象者数	605	1239
全体	513 85%	717 58%
期	360 60%	511 41%
期	384 63%	544 44%
期	499 82%	518 42%

表5 薬効分類別の薬剤使用頻度

	ケース				コントロール			
	全体	期	期	期	全体	期	期	期
A 消化管と代謝作用	74%	32%	37%	66%	41%	21%	20%	24%
B 血液と造血器官	67%	11%	19%	61%	41%	13%	19%	26%
C 循環器系	39%	6%	9%	33%	17%	5%	7%	9%
D 皮膚科用薬	49%	16%	18%	37%	26%	12%	12%	13%
G 泌尿生殖器系	75%	19%	23%	73%	40%	13%	19%	26%
H 全身ホルモン製剤	19%	5%	3%	14%	4%	2%	2%	1%
J 全身用抗感染薬	69%	21%	11%	61%	31%	8%	12%	19%
M 筋骨格系	50%	12%	5%	45%	20%	4%	5%	13%
N 神経系	61%	12%	14%	54%	25%	8%	9%	14%
R 呼吸器系	55%	22%	18%	38%	24%	11%	5%	10%
S 感覚器	18%	9%	7%	6%	9%	5%	2%	3%
V その他	41%	14%	17%	24%	24%	12%	145%	10%

参考(使用頻度 1%未満除く)

A	度数	
単味の制酸剤	219	36%
接触性下剤	178	29%
単味の鎮痙剤と抗コリン剤	158	26%
その他の消化性潰瘍用剤	151	25%
胃腸運動促進剤	145	24%
その他のビタミン製剤、単味剤及び配合剤	139	23%
活性生菌製剤	81	13%
H2受容体拮抗剤	68	11%
ビタミンB6及びノ又はB12を配合するB1	60	10%
単味のビタミンC製剤(ビタミンC塩類を含む)	52	9%
浣腸剤	32	5%
単味のビタミンB12製剤	29	5%
その他の胃疾患用剤	22	4%
消化薬(酵素製剤を含む)	20	3%
その他の緩下剤	19	3%
肝疾患用剤、脂肪肝予防剤	19	3%
ビタミンB6製剤(ピリドキシン)、単味剤	17	3%
ビタミンB1製剤単味剤	15	2%
腸管運動抑制剤	15	2%
その他の薬剤を含有する制酸剤	11	2%
プロトンポンプ阻害剤	7	1%
口腔用薬	7	1%
その他のビタミンB1配合剤	6	1%
ヒトインスリン製剤及び類似物質製剤、速効型	5	1%
経口塩類下剤	5	1%
腸内吸着剤	5	1%
カリウム製剤	4	1%
カルシウム製剤	4	1%
ビタミンE製剤、単味剤	4	1%
単味の鼓腸治療剤及び駆風剤	4	1%
鎮痙剤を含有する制酸剤	4	1%

B	度数	
単味の鉄剤	313	52%
合成抗線維素溶解剤	134	22%
全身性止血剤	103	17%
フラッシュ用ヘパリン	89	15%
未分画ヘパリン	59	10%
その他の貧血用薬(葉酸、抗葉酸代謝拮抗剤を	20	3%
低分子ヘパリン	10	2%
その他の血液製剤	8	1%
カリクレイン - キニン生成阻害剤	8	1%
その他の抗血栓症薬	7	1%
血小板凝集抑制剤;シクロオキシゲナーゼ阻害	7	1%
血液凝固阻害剤	6	1%
線維素溶解阻害剤	5	1%

C	度数	
強心剤(ドパミン作動薬を除く)	66	11%
コルチコステロイドを含有する局所用痔疾治療	61	10%
カルシウム拮抗剤、単味剤	43	7%
局所用静脈瘤治療剤	43	7%
脳血管及び末梢血管拡張剤(脳血管に作用する	35	6%
不整脈用剤	32	5%
降圧剤単味剤、主に中枢に作用	25	4%
ループ利尿剤 単味剤	15	2%
亜硝酸塩及び硝酸塩	14	2%
降圧剤単味剤、主に末梢に作用	14	2%
コルチコステロイドを含有しない局所用痔疾治	5	1%

D	度数	
殺菌消毒薬	123	20%
単味の局所性コルチコステロイド製剤	100	17%
抗菌剤を配合する局所性コルチコステロイド製	81	13%
皮膚科用局所性抗真菌剤	70	12%
局所性抗菌剤	46	8%
鎮痒剤(局所用抗ヒスタミン剤、麻酔剤等を含	46	8%
皮膚軟化剤、保護剤	30	5%

その他の炎症性皮膚疾患用非ステロイド製剤	16	3%
局所用にきび治療用剤	8	1%
その他の創傷治療剤	7	1%
局所性抗ウイルス剤	6	1%

G	度数	
分娩誘発剤(子宮収縮剤を含む)	346	57%
分娩抑制剤	313	52%
婦人科用抗菌剤	98	16%
婦人科用抗真菌剤	87	14%
性腺刺激ホルモン剤(その他の排卵誘発剤を含む)	71	12%
黄体ホルモン剤(G3A、G3Fを除く)	62	10%
局所性トリコモナス用剤	34	6%
黄体ホルモン剤を配合する卵胞ホルモン剤(G3A、G3E、G3Fを除く)	12	2%
卵胞ホルモン剤(G3A、G3E、G3Fを除く)	8	1%
婦人科用消毒薬	6	1%
男性ホルモン剤(G3E、G3Fを除く)	5	1%
プロラクチン血症抑制剤	4	1%

J	度数	
注射用セファロスポリン系製剤	260	43%
内服用セファロスポリン系製剤(坐剤を含む)	204	34%
注射用広域抗菌スペクトルペニシリン製剤	124	20%
マクロライド系製剤及びその類似製品(リンコ)	58	10%
内服用広域抗菌スペクトルペニシリン製剤(坐)	48	8%
アミノ配糖体製剤	29	5%
内服用フッ化キノロン製剤	28	5%
抗インフルエンザウイルス剤	13	2%
その他の全身性抗菌剤	11	2%
ペネム系製剤、カルバペネム系製剤	8	1%
抗ヘルペスウイルス剤	5	1%

M	度数	
非ステロイド性抗炎症薬、抗リウマチ剤単味剤	271	45%
局所用抗リウマチ薬及び鎮痛剤	78	13%

筋弛緩剤、末梢作用性	33	5%
------------	----	----

N	度数	
非麻薬性及び解熱性鎮痛剤	292	48%
局所麻酔薬注射剤	276	46%
その他の全身麻酔薬	184	30%
抗不安薬(トランキライザー)	93	15%
局所麻酔薬外用	55	9%
吸入麻酔薬	45	7%
麻薬性鎮痛剤	39	6%
非バルピツール酸系、単味剤	23	4%
その他全ての中樞神経系用薬	19	3%
抗てんかん薬	15	2%
パーキンソン病 / 症候群治療薬	12	2%
SSRI抗うつ薬	7	1%
その他の抗精神病薬	4	1%
麻薬依存症治療剤	4	1%

R	度数	
その他の喘息及びCOPD治療剤、全身性	147	24%
去痰薬	108	18%
咽喉用製剤	101	17%
抗感染薬を含有しない感冒治療剤	92	15%
鎮咳薬、単味剤	92	15%
全身性抗ヒスタミン剤	84	14%
抗感染薬を含有しない鼻用局所性コルチコステ	31	5%
鎮咳薬、配合剤	30	5%
鼻用局所性鼻充血除去剤	24	4%
鼻用局所性抗アレルギー剤	20	3%
ベータ2刺激薬、全身性	18	3%
短期作動型ベータ2刺激薬、吸入剤	10	2%
喘息用抗ロイコトリエン剤、全身性	9	1%
コルチコステロイド剤、吸入剤	8	1%
呼吸器官用非ステロイド性抗炎症剤、全身性	7	1%
キサントシン製剤、全身性	6	1%
ベータ2刺激剤とコルチコステロイド剤の配合	6	1%

V	度数	
漢方薬	183	30%
抗炎症用酵素製剤	60	10%
その他治療を目的としない薬剤	31	5%
解毒剤	25	4%
その他の治療用医薬品	7	1%
その他の生薬製剤	2	0%
高カリウム血症 / 高リン血症用製剤	1	0%
蛋白質補給剤(栄養補給剤)	1	0%