

薬剤の新規開始者 (new users) からなるコホートを特定し、薬の使用開始時点から追跡することが必要となる。そのためには、今回の結果をもとに、入院中の使用者数の多い薬剤について、入院後に新規に使用を開始した患者数を求めることが必要である。しかし、病院の医療情報データベースからは、入院前に他の医療機関で処方された薬剤に関する情報が得られない。そのため、入院前から当該医療機関を継続して受診していた患者に対象を限定するなど、new users を特定する方法の開発が必要であろう。

② 入院後に発生する疾患・有害事象

入院後に発生する例が多く含まれると思われる疾患（便秘、貧血、不眠症、播種性血管内凝固症候群など）を中心に、今後、入院後に新規に発生した病名に限定して患者数を求める必要がある。この際、医療情報データベース上で病名が新たにコードされた日付の特定方法について検討することが必要と思われる。

2) 検査値をアウトカムの指標とする症例対照分析によるスクリーニング

今回の研究により、入院時に Cr 値が正常であった患者のコホートを設定し、 $Cr \geq 1.50\text{mg/dl}$ を指標に入院中の腎障害の発生を特定することができた。このコホート内で症例対照分析を行うことにより、各種薬剤の使用に関する腎障害の粗オッズ比と性・年齢・基礎疾患で調整したオッズ比を算出することができた。

この結果をもとに、今後、腎障害をアウトカムとするコホート研究の検討対象とすべき薬剤のスクリーニングが可能であると考えられる。ただし、今回の症例対照分析で得られたオッズ比に対する解釈については、以下の理由から慎重な検討が必要である：①薬剤使用については new users ではなく入院前から当該薬剤を使用

していた prevalent users が含まれており、survivor bias の可能性がある。②適応による交絡および解析で考慮した基礎疾患以外の未測定交絡因子が存在する可能性が否定できない。③共変量に用いた病名の正確さについては調べられていない。④95%信頼区間の幅が広い薬剤については偶然による可能性を排除できない。

したがって、今回の症例対照分析の結果を慎重に検討したうえで、コホート研究において検討対象とすべき薬剤を絞り込むことが必要である。今後、腎障害以外のアウトカムについても同様に検討し、医療情報データベースを用いた薬剤疫学研究に適した薬剤と有害事象の組合せを検討する予定である。

医薬品の安全性について懸念された問題に答えを出す検証的な薬剤疫学研究を行うには、一つの病院の入院患者では例数が不足するケースが多いと予想される。実際にコホート研究を計画するには、複数の病院のデータを統合して精度の高い研究を行う必要があり、複数の病院のデータを用いた本格的なコホート研究の実施について検討する予定である。

E. 結論

浜松医大病院の医療情報データベースを用いた検討により、入院中に多い薬剤と病名のおよその傾向を明らかにすることができた。また、コホート内で Cr 値を腎障害の指標とする症例対照分析を行うことにより、コホート研究の検討対象とすべき薬剤のスクリーニングが可能であると考えられた。今後、因果関係について検討すべき薬剤を絞り込み、本格的なコホート研究の実施に繋げる予定である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

なし。

表 1. 入院中の薬剤（上位 20 剤*）

コード#	薬剤（一般名）	投与経路	患者数
1149019	ロキソプロフェンナトリウム水和物	内用	4094
2354003	センノシド	内用	3443
6132401	セファゾリンナトリウム	注射	2841
2329021	レバミピド	内用	1770
1129009	ゾルピデム酒石酸塩	内用	1635
1141007	アセトアミノフェン	内用	1613
2344009	酸化マグネシウム	内用	1589
1124009	プロチゾラム	内用	1409
1147700	ジクロフェナクナトリウム	外用	1313
1149401	ペンタゾシン	注射	1304
2325401	ファモチジン	注射	1139
1179401	ヒドロキシジン塩酸塩	注射	1090
1214400	塩酸リドカイン	注射	1087
2329023	ランソプラゾール	内用	1074
3332001	ワルファリンカリウム	内用	868
2171022	アムロジピンベシル酸塩	内用	867
3327401	トラネキサム酸	注射	822
6132013	セフジニル	内用	820
3321401	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物	注射	765
2139005	フロセミド	内用	751

*輸液、ワセリンを除く

#薬価基準収載医薬品コードの左 7 桁

表 2. 入院中の病名（上位 20 病名）

ICD-10	病名	患者数
E14	詳細不明の糖尿病	2725
K590	便秘	1715
I10	本態性（原発性<一次性>）高血圧（症）	1606
I509	心不全，詳細不明	1471
K210	食道炎を伴う胃食道逆流症	1393
I802	下肢のその他の深在血管の静脈炎及び血栓（性）静脈炎	1294
D509	鉄欠乏性貧血，詳細不明	1125
G470	睡眠の導入及び維持の障害 [不眠症]	1107
K259	胃潰瘍，急性又は慢性の別不明，出血又は穿孔を伴わないもの	1057
E785	高脂（質）血症，詳細不明	827
H522	乱視	717
J189	肺炎，詳細不明	709
A09	感染症と推定される下痢及び胃腸炎	656
R11	悪心及び嘔吐	653
C169	胃の悪性新生物，胃，部位不明	652
E86	体液量減少（症）	630
E039	甲状腺機能低下症，詳細不明	610
C349	気管支及び肺の悪性新生物，気管支又は肺，部位不明	602
M5456	急性腰痛症	599
D65	播種性血管内凝固症候群 [脱線維素症候群]	589

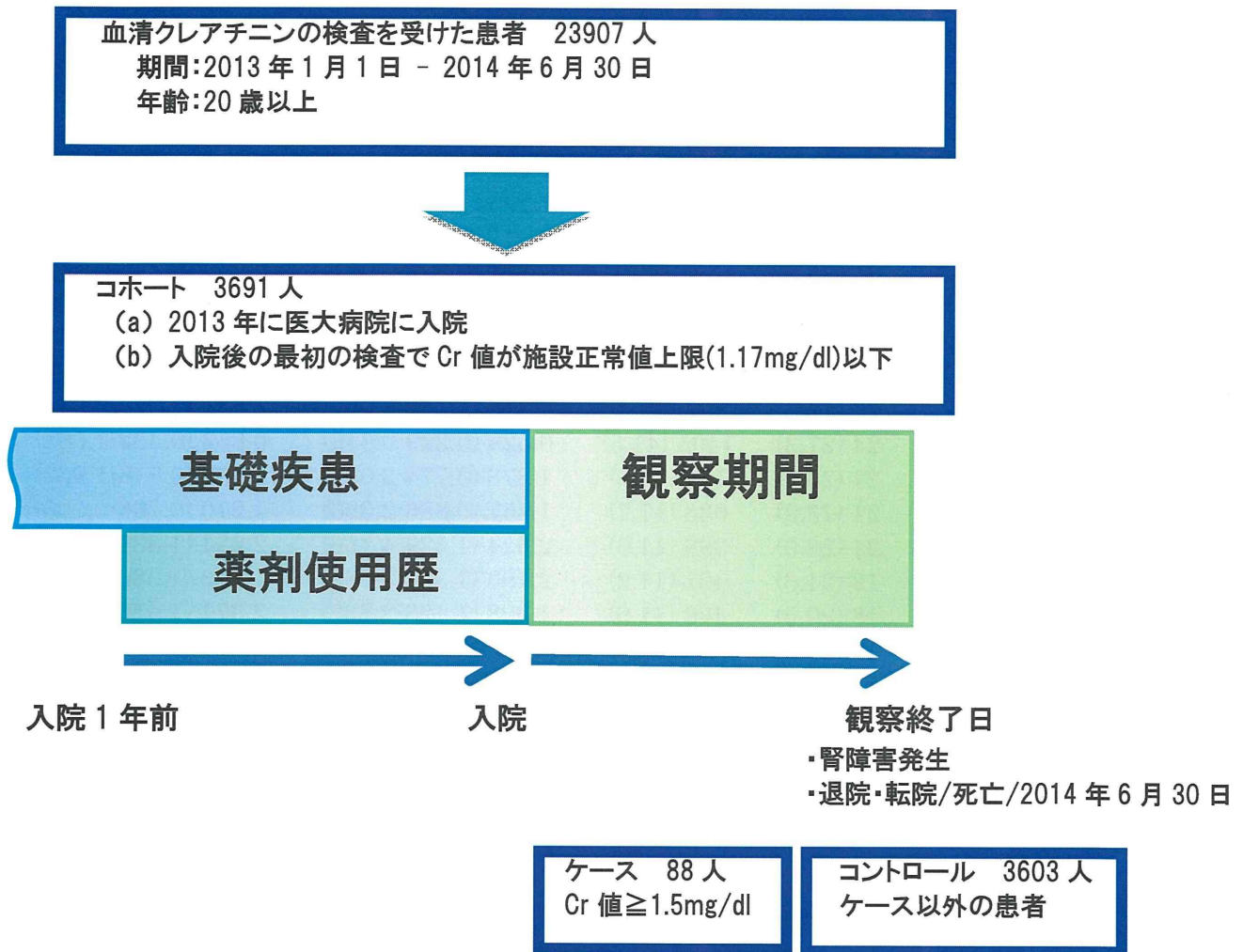


図 1. 研究コホートの特定とケースの特定

表 3. 入院中の腎障害発生のオッズ比

薬剤名	Case (n = 88) 人数 (%)	Control (n=3603) 人数 (%)	Crude OR	Adjusted OR#
フロセミド*	43 (48.9)	418 (11.6)	7.281 (4.753-11.195)	5.557 (3.545-8.711)
ヘパリン	42 (47.7)	654 (18.2)	4.117 (2.687-6.309)	3.573 (2.308-5.532)
ファモチジン*	33 (37.5)	833 (23.1)	1.995 (1.287-3.093)	1.755 (1.123-2.742)
ロキソプロフェン*	32 (36.4)	1698 (47.1)	0.641 (0.413-0.995)	0.826 (0.527-1.296)
センノシド*	31 (35.2)	1697 (47.1)	0.611 (0.393-0.951)	0.543 (0.346-0.852)
インスリン	28 (31.8)	440 (12.2)	3.355 (2.119-5.312)	2.628 (1.637-4.219)
アセトアミノフェン*	27 (30.7)	614 (17.0)	2.155 (1.358-3.418)	2.100 (1.312-3.363)
リドカイン	27 (30.7)	445 (12.4)	3.141 (1.975-4.995)	2.975 (1.848-4.787)
ランソプラゾール*	26 (29.5)	552 (15.3)	2.318 (1.453-3.697)	1.641 (1.016-2.648)
セファゾリン*	24 (27.3)	1495 (41.5)	0.529 (0.329-0.849)	0.653 (0.402-1.062)
酸化マグネシウム	21 (23.9)	712 (19.8)	1.273 (0.774-2.092)	1.193 (0.718-1.982)
ブロチゾラム	21 (23.9)	638 (17.7)	1.457 (0.886-2.396)	1.270 (0.766-2.106)
トラネキサム酸	21 (23.9)	398 (11.0)	2.524 (1.529-4.166)	2.224 (1.334-3.707)
カルバゾクロム	19 (21.6)	402 (11.2)	2.193 (1.306-3.682)	1.842 (1.086-3.125)
メトクロプラミド*	18 (20.5)	428 (11.9)	1.908 (1.125-3.233)	2.571 (1.486-4.446)
スピロラクトン*	18 (20.5)	132 (3.7)	6.762 (3.915-11.677)	4.727 (2.688-8.312)
ペンタゾシン	17 (19.3)	673 (18.7)	1.042 (0.610-1.781)	1.640 (0.942-2.855)
アムロジピン	15 (17.0)	393 (10.9)	1.678 (0.954-2.954)	1.088 (0.608-1.947)
エソメプラゾール*	15 (17.0)	350 (9.7)	1.910 (1.084-3.365)	1.692 (0.951-3.012)
ゾルピデム	14 (15.9)	778 (21.6)	0.687 (0.386-1.223)	0.653 (0.353-1.143)

OR：オッズ比

95% CI: 95%信頼区間

* 添付文書上に腎炎や腎不全等の副作用の記載あり

調整に用いた共変量：性、年齢、急性腎炎/急性腎不全、慢性腎不全、詳細不明の腎不全、糖尿病、高血圧、脂質異常症

II. 委託業務成果報告（業務項目）

第3部：医療情報データベースの副作用検索への 利用に関する検討

厚生労働科学研究委託事業（食品医薬品等リスク分析研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

医療情報データベースの副作用検索への利用に関する検討

担当責任者 木村通男 浜松医科大学附属病院医療情報部 教授

研究要旨：本研究では、薬剤市販後調査や安全性情報の効果を、病院情報システムの持つ処方・検査結果・病名などの情報の検索から得ることの可能性はすでに示されているが、検索対象の情報種別には、処方、検査結果はよいが、病名、入院外来の別などは、注意が必要であった。したがって、病院情報システムのデータを用いて安全性情報を得るには、この手法はどのような検索プロトコルを得意としているかを把握して作成することが重要である。

研究方法：浜松医科大学附属病院（以下、当院）では過去15年分の処方・注射、検体検査結果、病名が蓄積された臨床情報検索システム D*D が稼動している。これを用いて、ニューキノロン抗菌薬による腱障害、入院中に処方された抗凝固薬（ワルファリンおよび新規抗凝固薬）についての検索を行い、そのプロトコルの適否を観察した。

結果：病名をシグナルとする場合の、医師による病名登録モチベーション、タイミングに起因するバイアスの可能性が示唆された。処方時の入院外来は、HL7 メッセージでは必須ではないため、浜松医大病院では送られていたが、施設によっては SS-MIX 標準化ストレージに送られていない可能性が考えられた。また、その場でのデータ操作を必要とする検索は、施設間バイアスを生む可能性があると考えられた。

まとめ： MID-NET が範を取った FDA の mini-sentinel project では、“Same engine, one protocol, distributed data source” を規範としている。MID-NET でもこれを原則とし、D*D や厚生労働省医薬食品局医療情報データベース基盤整備事業により構築されたデータベースである Dsys がもたらす結果はあくまでもシグナルであると考えべきである。ただしそのシグナルは多くの利点を持つ。即日性があること（先週のデータをも対象とできる）、母集団のサイズがわかることである。これら二つはいままでの副作用検知の手段では得にくかったものであり、この手法がなにをもたらし、なにを得意としているかについて、理解を広めていくことが重要である。

研究協力者
藤本俊太郎 浜松医科大学医学部医学科

A. 研究目的

浜松医科大学附属病院（以下、当院）では過

去11年分の処方・注射、検体検査結果、病名が蓄積された臨床情報検索システム D*D が稼動している。これをベースにした検索エンジンが、厚生労働省医薬食品局医療情報データベース基盤整備事業（MID-NET）に採用され、協力

施設に設置されている。

薬剤副作用の検知をおこなうにあたり、どのようなものがこれらの情報システムを用いることにより可能となり、また簡単にできるか、一方どのようなものは手数がかかり、さらにどのようなものには向いていないかを明確にすることが、本研究の目的である。

B. 研究方法

浜松医科大学附属病院で稼動している臨床情報検索システムには、過去15年分の処方・注射、検体検査結果、病名が蓄積されている。またこの検索システムは時系列、前提関係を検索条件としての複合検索が可能である。例えば、主イベントとして「〇〇の初回投与」、副イベント1として「主イベント以前1ヶ月に××結果<100ということがあった」、副イベント2として「主イベント以降1ヶ月に××結果<250ということがあった」とすることにより、「〇〇の初回投与以前は××は正常値であったのに、その後異常値を示した」という検索を実行することが出来る。

この機能を利用して、

- ・ニューキノロン抗菌薬による腱障害
- ・入院中に処方された抗凝固薬（ワルファリンおよび新規抗凝固薬）

についての検索を D*D で実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は非介入の後ろ向き検索研究であり、また検索結果も集計数のみを報告しており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

- ・ニューキノロン抗菌薬による腱障害

(腱障害の定義・・抗菌薬処方日より計算での服用終了日の30日後までに腱障害(腱断裂、腱炎および腱周囲炎)の病名が登録された症例) 診断の確からしさの材料として

・抗菌薬の処方・腱障害の病名登録をした医師の診療科は、リスト作成機能で一覧表をつくることができる。

・病名登録の日にその診断に用いたと思われる画像検査 (MRI など) が実施されているかは、電子カルテに戻って、症例ごとのチェックとなる。

- ・入院中に処方された抗凝固薬 (ワルファリンおよび新規抗凝固薬)

2011年1月1日より2014年6月30日における抗凝固薬の処方人数、そのうちの入院患者の人数を表2に示した。なお、入院中に処方された患者において、初回処方より180日(6ヶ月)以内に処方歴がない人数を検索した。

以前の処方に関しては、入院、入院外来、外来のいずれもカウントされている。

加えて、180日以上処方がない状態で再度入院し処方された患者も新規患者とした場合の合計件数を併記した。

なお、2011年1月1日以前の処方も考慮されているため、2011年1月1日より前に180日以上処方がない患者もカウントされている。

また、入院中外来患者は、外来と同じであると認識されている。

今回はこちらの検索が、比較的困難であった。以下がその手順である。

<6か月以内に処方がない患者の抽出方法>

1. D*D から出力した CSV ファイルをエクセルで開く。

2. まず、患者番号順に並んでいることを利用し、患者番号列に対して、上下セルの差を取る作業列 1 を作成する。

3. 次に、処方日時に対しても差を取る作業列 2 を作成する。

4. COUNTIFS 関数を利用し、条件を指定して検索する。

<条件の指定方法>

調査に該当する患者は、大きく分けて 3 通りあると考えた。

A: 調査開始日以降に、そもそも当院で初めて入院し、処方された患者。

B: 調査開始日以前に処方されていたが、調査日以降に 6 か月を経過して再び処方された患者。

C: A に該当する患者で、一度退院し、6 か月以上の期間を経て、再び入院処方された患者。

そもそも B の患者を抽出するためには、調査開始日以前のデータが必要になるため、D*D で検索する際に、2010 年 7 月 1 日からのデータを出力した。

A の方法: 処方日を ">2011/1/1" に指定し、作業列 1 が ">0" でかつ、入外の欄が "入院" になっている条件で検索。

B の方法: 処方日を ">2011/1/1" に指定し、作業列 1 が "=0" でかつ、作業列 2 が ">180" でかつ、入外の欄が "入院" を指定し検索。

また、B を検索すると、自動的に C の患者も抽出できることになる。

また、当院の持参薬使用実態の薬剤疫学的利用の可能性については、電子的な指示系統が全病棟で実施されているものの、データベースとし

て活用できない。そのため薬剤使用患者検索・集計などは不可能である。

D. 考察

今回は、検索結果そのものではなく、検索の容易さ、困難さを明らかにすることが目的であるため、それぞれの検索テーマについて、向き不向きを論じる。

まず、抗菌薬の腱障害について論じる。「腱障害(腱断裂、腱炎および腱周囲炎)の病名が登録」をシグナルとしているが、医師が病名を登録するモチベーションは、薬剤の投与、検査の依頼、さらには診療録管理部門からのプレッシャー、であり、薬剤投与や検査の依頼を伴わない症状発現については、カルテ医師記事に記載されてはいるものの、病名登録にまで至るかは、甚だ疑問である。またその病名登録のタイミングも、症状発現時より、上記の必要時であることが多い。

こういった状況を考え、すでに報告されている頻度と比較し、上記のバイアスがどれくらいあるかを見積もることは有意義である。その一方で明確となったのは、検索プロトコル作成者は検索エンジンが何を高速検索対象としており、どのデータ種は施設によって有無や信頼性が異なる、という点を熟知して作成するべき、ということである。

次に、抗凝固薬の投与について論じる。単純な処方人数の検索は、秒速で行えるが、「入院中に処方された人数」となると、各処方オーダにおける入外区分を見る必要がある。換言すれば、D*D は検索対象として、入外区分を持っていない。したがって、HL7 の処方オーダメッセージをダウンロードし、RX0 セグメントの入外区分を使って除外する必要がある。幸い浜松医大で

は入外区分は埋められて送られていたが、このエレメントは「任意」エレメントである。つまりこのエレメントの情報を SS-MIX 標準化ストレージに送っていない病院が多く存在しても不思議ではない。

さてその作業について。作業時間自体は、一件につき 10 分ほどで終了するが、この方法を考えるのに、1 週間以上かかった。また、本当に合っているのかどうか確かめるため、医療情報部 SE、秘書、D*D 製作者である NTT データ東海の沼野氏とも一緒に考え、確認した。

苦労した点は、まず、Excel の適切な式を探し出すことであった。知り合いの商業高校の情報の先生にもアドバイスを求め、高校生向けの教科書を借りてマクロやデータベースの扱い方を調べがが、最終的に行き着いたのが COUNTIFS 関数であった。また、この関数を使い、どのような条件を入力するかも、考えるのに苦労した。患者番号や処方日の差分を取ったまではよかったが、どのようなケースの患者がおり、それぞれの数値がどういった値を示すのかを考えるのが大変であった。あらゆるさまざまな患者パターンを考え、それら患者がどうしたらカウントされるか or されないか、というのに一番苦労したかもしれない。(これに関しては、依頼者の意図が全く分からないために余計時間がかかったと言えた。)

リスト出力機能は、D*D 独自のものであり、MID-NET で導入された Dsys での動作は確認されていない。また、EXCEL などの上での操作が、その場での解釈を必要とするものであれば、それはそのままバイアスとなり、多施設結果集計の意味を減じてしまう。

MID-NET が範を取った FDA の mini-sentinel project では、“Same engine, one protocol,

distributed data source” を規範としている。MID-NET でもこれを原則とし、D*D や Dsys がもたらす結果はあくまでもシグナルであると考えべきである。ただしそのシグナルは多くの利点を持つ。即日性があること（先週のデータをも対象とできる）、母集団のサイズがわかることである。これら二つはいままでの副作用検知の手段では得にくかったものであり、この手法がなにをもたらし、なにを得意としているについて、理解を広めていくことが重要である。

E. 結論

病名を対象とすることは、医師による病名登録バイアス惹起の可能性があるため、更なる評価が必要である。

入外区分は施設によりデータとして SS-MIX ストレージが持つ場合と持たない場合がある。

多施設での検索の際、それぞれの現場での解釈、操作法の考案が必要となれば、それはそのままバイアスとなり、多施設結果集計の意味を減じてしまう。

MID-NET が範を取った FDA の mini-sentinel project では、“Same engine, one protocol, distributed data source” を規範としている。MID-NET でもこれを原則とし、D*D や Dsys がもたらす結果はあくまでもシグナルであると考えべきである。ただしそのシグナルは多くの利点を持つ。即日性があること（先週のデータをも対象とできる）、母集団のサイズがわかることである。これら二つは今までの副作用検知の手段では得にくかったものであり、この手法がなにをもたらし、なにを得意としているについて、理解を広めていくことが重要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

学会発表

木村通男：標準化：次にやること一文書形式と
その扱い，第9回日本医療情報学

会中部支部会学術集会 特別講演，名古屋市
10月4日，2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）
特記すべきことなし。

表 1. 抗生剤投与患者における腱障害の発現人数（1996年4月から2009年12月）

Drug	Prescription [N]	Tendon disorders [N]	Incidence [%] (95% CI)	Relative risk (95% CI)
ciprofloxacin	1,158	0	-	-
levofloxacin	13,334	9	0.067 (0.023-0.112)	2.48 (0.83-7.40)
tosufloxacin	2,114	2	0.095 (-0.036-0.226)	4.34 (0.84-22.38)
moxifloxacin	979	2	0.204 (-0.079-0.487)	12.24 (2.38-63.10)
prulifloxacin	11	0	-	-
sitafloracin	138	0	-	-
garenoxacin	251	0	-	-
sparfloxacin	266	0	-	-
fleroxacin	290	0	-	-
gatifloxacin	362	0	-	-
ofloxacin	96	1	1.042 (-0.989-3.073)	25.31 (2.96-216.69)
norfloxacin	186	0	-	-
Total of FQs	17,147	14	0.082 (0.039-0.124)	2.84 (1.02-7.87)
cefdinir	17,902	3	0.017 (-0.002-0.036)	
cefcapene	24,864	2	0.008 (-0.003-0.019)	
Total of cephalosporins	38,517	5	0.013 (0.002-0.024)	1.0

CI, confidence interval; and FQ, fluoroquinolone.

表 2. 2011 年 1 月 1 日より 2014 年 6 月 30 日における抗凝固薬の処方人数ほか

薬剤一般名	商品名	全処方人数	入院中に処方された人数	過去6か月処方歴なし人数	過去6か月処方歴なし件数
ワルファリン	ワーファリンK	1701	1213	895	966
ダビガトラン	プラザキサ	112	79	61	63
フォンダパリヌクス	アリクストラ	253	253	253	255
リバロキサバン	イグザレルト	76	40	28	29
エノキサパリン	クレキサン	635	635	634	643
エドキサバン	リクシアナ	145	145	144	148
ダナパロイド	オルガラン	5	5	5	5
アビキサバン	エリキューズ	15	7	6	6

厚生労働科学研究委託事業（食品医薬品等リスク分析研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

医療情報データベースの副作用検索への利用に関する検討

担当責任者 大江和彦 東京大学医学部附属病院 企画情報運営部 教授

研究要旨：本研究では、ニューキノロン抗菌薬とセファロスポリン系薬剤投与患者において腱障害の発生頻度の分析を行う。また、入院患者における抗凝固薬処方状況、持参薬併用の分析可能性について検討を行う。研究方法：医療情報データベース基盤整備事業のデータベース MID-NET の DB を用いて、腱障害の発生頻度調査は 2009 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日の受診または入院中患者、抗凝固薬処方調査は 2011 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日の入院中患者を対象としてクライテリアを満たす患者を抽出し解析した。結果：ニューキノロン系抗菌薬と腱障害の関連については、入院・外来受診した患者は、263,218 名でそのうちニューキノロン系は 18,625 名、セファロスポリン系は 38,979 名が処方されていた。このうち、腱障害の発現人数はそれぞれ 7 名、11 名であり、発現率は単純計算では 1000 人あたりそれぞれ 0.38、0.28 であり、有意差は認められなかった。抗凝固薬注射薬のフォンダパリヌクスおよびエノキサパリン、経口のエドキサバンの処方患者はいずれも過去 6 ヶ月間の処方歴がなかった。まとめ：腱障害のような、大学病院でない医療機関を受診する可能性が比較的高い疾患においては、そのことも考慮した上で、特定の病態の存在を効率よく検出するためのアルゴリズムをその病態ごとに作成しその性能を評価しておくことが必要である。またより大規模なデータベースでの調査が必要である。

研究協力者

平松達雄 東京大学院医学系研究科特任助教
林 裕志 東京大学院医学系研究科公共健康
医学専攻専門職修士課程大学院生

例としてニューキノロン抗菌薬による腱障害の発生頻度の分析が行われ、セファロスポリン系での発現頻度 0.013%ニューキノロン系での発現頻度 0.082%と有意に後者のほうが高いという結果が報告されている。本分担研究では、これを分担研究者が所属する病院においても同様の傾向があるかを医療情報データベース基盤整備事業のデータベース MID-NET を用いて解析する。

また医療データベースを使用したコホート研究や、入院中の正確な服用情報の把握が可能か

A. 研究目的

ニューキノロン抗菌薬による腱障害はアメリカやオセアニアではよく知られており、添付文書などで注意喚起されている。しかし、国内では発現頻度は明らかとなっていなかった。平成 24 年度厚生労働科学研究班では、堀らにより医療データベースを使用した薬剤副作用の検出の

ついて予備的検討を行うため、一例として入院前に処方されておらず入院中に処方を開始した患者を抽出することで入院期間中に処方された抗凝固薬に関する調査を行う。抗凝固薬を選択した理由は、入院中に薬を開始し、退院後も継続して服用する可能性が高い薬である、という理由である。

最後に、今後の研究の資料とするため、入院持参薬の服用管理状況について調査をまとめる。

B. 研究方法

1) ニューキノロン系抗菌薬と腱障害の関連

使用したデータソース：医療情報データベース基盤整備事業のデータベース MID-NET を使用し、東京大学医学部附属病院設置システムで調査を行った。

検索対象期間：2009年1月1日から2014年6月30日

検索対象患者および副作用発現症例の同定：

検索対象期間に当院に入院または外来受診し、かつ当院採用の経口または注射用ニューキノロン系抗菌薬(ルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン水和物、トスフロキサシントシル酸塩水和物、ロメフロキサシン塩酸塩、塩酸シプロフロキサシン、シプロフロキサシン、パズフロキサシンメシル酸塩、プルリフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、メシル酸ガレノキサシン水和物、シタフロキサシン水和物)および第三世代経口セファロsporin系抗菌薬(セフテラムピボキシル、セフィキシム、セフジニル、セフポドキシムプロキセチル、セフトレンピボキシル、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物)の処方オーダがある患者のうち、薬剤の処方開始日から処方終了日の30日後までに腱障害の病名が登録された者を抽出した。処方

開始日以前90日以内に腱障害の病名が登録された患者は除外した。抗菌薬の処方の抽出は、YJコードの上位7桁で指定した。腱障害の病名は、病名テキスト(MID-NETにおいては標準傷病名のみ)に「腱断裂」、「腱炎」、または「腱周囲炎」を含むものを指定した。抽出された患者について、抗菌薬の処方および腱障害の病名登録を行った医師の診療科、病名登録日以前7日間の画像検査の実施を検索した。

2) 入院期間中に処方された抗凝固薬に関する調査

使用したデータソース：医療情報データベース基盤整備事業のデータベース MID-NET を使用し、東京大学医学部附属病院設置システムで調査を行った。

検索対象期間：2011年1月1日から2014年6月30日

検索対象者：検索対象期間に当院に入院期間中にワルファリンおよび当院採用の新規抗凝固薬(ダビガトラン、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバン、フォンダパリヌクス、エノキサパリン)の処方が実施された患者を抽出した。ワルファリンおよび新規抗凝固薬は、YJコードの上位7桁で指定し、処方実施情報から抽出した。過去6ヶ月(183日間)の処方歴は、実施情報および経口薬についてはオーダ情報を検索した。ただし過去6ヶ月の当院への通院歴は考慮しておらず、通院歴がないため処方歴がない患者も含まれる。集計はユニークID数で行った。

3) 入院患者に使用された持参薬についての検討可能性についての調査

持参薬の運用：東大病院では、持参薬の電子的な指示系統として、服薬指示システムが稼働し

ており、持参薬は本システムに入力される。しかしながら、服薬指示システムへの入力がある程度徹底され、正確になされているかの資料はない。また、医療者（看護師）への指示であるため、実際の患者服薬の有無は服薬実施システムとの突合が必要であるが、入院担当医の判断により全部または一部を患者管理下で服薬させる場合があり、全てを把握することには限界がある。

患者検索の実施可能性：

服薬指示システムに入力された薬剤のうち、当該薬が当院の採用薬剤である場合、当院のマスターに登録されたHOT9コードが付与されるため、検索は可能である。不採用の場合には薬剤名が手入力により登録され、表記が一定でないため、集計できない。

当院の持参薬の状況の調査方法

服薬指示システムに2012年から区分変更があったため、2012年1月1日から2014年6月30日までの当院の服薬指示システムに登録された持参薬を、成分別・使用日数の総和（人・日）別に集計した。

（倫理面への配慮）

東京大学医学系研究科倫理委員会に申請し、（番号10735、課題名「医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法の確立及び実証に関する多施設共同研究」）個別審査承認を受けた。

C. 研究結果

1) ニューキノロン系抗菌薬と腱障害の関連

対象期間において当院を入院または外来受診した患者は、263,218名であった。

表1に経口・注射ニューキノロン系抗菌薬および第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬の処方患者数と腱障害の発現人数を示す。経口ま

たは注射ニューキノロン系抗菌薬の処方が実施された患者は18,625名、第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬を処方された患者は38,979名であった。腱障害を発現した症例は、経口・注射ニューキノロン系抗菌薬の処方された患者は7名で、いずれもレブフロキサシン水和物の経口薬を処方された者であった。第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬を処方された患者では11名であった。

表2に抗菌薬の処方および腱障害の病名登録を行った医師の診療科、画像検査の実施及びオーダーした医師の診療科を示す。抗菌薬の処方オーダーを行った医師の診療科は全ての患者で確認できたが、腱障害の病名登録を実施した医師の診療科について、1名は「その他」として登録されていたため不明であった。腱障害の病名登録を実施した医師は、整形外科が経口・注射ニューキノロン系抗菌薬および第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬ともに整形外科の医師が最も多かったが、他の診療科の医師による登録も存在した。病名登録日以前7日間における画像診断の実施は、経口・注射ニューキノロン系抗菌薬で5名（うち病名登録日当日3名）、第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬で6名（うち病名登録日当日5名）であった。画像診断オーダーを行った医師の診療科は、1名を除いて整形外科だった。この1名については抗菌薬を処方オーダーした診療科の医師による画像診断オーダーであったが、病名登録は整形外科の医師により行われた。

2) 入院期間中に処方された抗凝固薬に関する調査

対象期間における入院期間中のワルファリンおよび新規抗凝固薬の処方および過去6ヶ月間

に処方歴がない患者のユニーク ID 数を表 3 に表す。ダナパロイドは使用実績がなかった。注射薬のフォンダパリヌクスおよびエノキサパリン、経口のエドキサバンの処方患者はいずれも過去 6 ヶ月間の処方歴がなかった。

3) 入院患者に使用された持参薬についての検討可能性についての調査

当院採用薬剤の成分別・使用日数の総和の上位 20 薬剤を表 4 に示す。服薬実施システムに入力された薬剤のうち、HOT9 コードが付与された薬剤の使用日数の総和は、3,509,075 人・日であり、一方集計に反映できなかった手入力の薬剤は 115,696 人・日（全体の 3.2%）であった。手入力の薬剤のうち、使用日数の総和が最大であった薬剤は 6085 人・日（キシロカインビスカス 2%）であり、頻度の高い薬剤の順位に影響は少ないと考えられる。

D. 考察

1) 腱障害発現人数は病名で見ると決して多くなかったが、外来を含め抗菌剤の投与を受ける診療科が整形外科以外である場合に、筋骨格系の傷病名である「腱断裂」、「腱炎」、または「腱周囲炎」のうち「腱炎」、または「腱周囲炎」では自覚症状が軽微である場合には、整形外科以外では傷病名を登録しない可能性がある。また、これらの傷病を検知するアルゴリズムとしては、病名の存在以外に、自覚症状を和らげる医薬品の処方なども検討する必要がある。さらにこうした整形外科的疾患は処方病院ではなく別の医療機関を受診する可能性も高い。いずれにせよ、特定の病態の存在を効率よく検出するためのアルゴリズムをその病態ごとに作成しその性能を評価しておくことが必要である。こうした手法は Mini-Sentinel プロジェクト以外にも米国

eMERGE プロジェクトなどで Phenotyping アルゴリズム開発として盛んに実施されており、これを効率よく開発する手法の研究も必要であろう。

一方、腱障害の発現人数はそれぞれ 7 名、11 名であり、発現率は単純計算では 1000 人あたりそれぞれ 0.38、0.28 であり、フィッシャーの正確確率検定では有意差は認められなかった。

2) 新規処方的人数的にはそれなりにあり、リクシアナ、アリクストラ、クレキサンについては、対象期間において初めて処方が開始された患者割合が 100%であったが、真に新規投与を受けた患者であるかについて、検討が必要である。

3) 持参薬については、服薬指示システムデータの精度が不明であり、体系的な評価をした上でないと、データの利用は慎重である必要があろう。

E. 結論

ニューキノロン系抗菌薬と腱障害の関連については、入院・外来受診した患者は、263,218 名でそのうちニューキノロン系は 18,625 名、セファロスポリン系は 38,979 名が処方されていた。このうち、腱障害の発現人数はそれぞれ 7 名、11 名であり、発現率は単純計算では 1000 人あたりそれぞれ 0.38、0.28 であった。また腱障害の病名診断を整形外科で登録していたケースはそれぞれ 5、4 名であった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

現時点ではない。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

現時点ではない。

表 1 抗菌薬の処方人数及び腱障害発現人数 (ユニーク ID 数)

薬剤名 一般名 (先発商品名)	処方人数	腱障害発現人数
ニューキノロン系		
ノルフロキサシン (バクシダール)	0	0
オフロキサシン (タリビット)	0	0
塩酸シプロフロキサシン (シプロキサン)	729	0
トスフロキサシントシル酸塩水和物 (オゼックス, トスキサシン)	600	0
レボフロキサシン水和物 (クラビット)	16,585	7
プルリフロキサシン (スオード)	0	0
モキシフロキサシン塩酸塩 (アベロックス)	155	0
メシル酸ガレノキサシン水和物 (ジェニナック)	1,370	0
シタフロキサシン水和物 (グレースビット)	12	0
シプロフロキサシン (シプロキサン注)	620	0
パズフロキサシンメシル酸塩 (パシル点滴静注)	104	0
レボフロキサシン水和物 (クラビット点滴静注)	425	0
合計	18,625	7
セファロスポリン系		
セフィキシム (セフспанカプセル)	15	0
セフテラムピボキシル (トミロン)	64	0
セフボドキシムプロキセチル (バナシ)	764	0
セフジニル (セフゾン)	5,055	3
セフジトレンピボキシル (メイアクト)	9,507	2
セフカペンピボキシル塩酸塩水和物 (フロモックス)	27,212	6
合計	38,979	11

表 2 腱障害発現患者における抗菌薬の処方、病名登録および画像診断の状況

	ニューキノロン系 7名	第三世代セファロスポリン系 11名		
抗菌薬の処方診療科	内分泌科	2	皮膚科	3
	消化器内科	1	耳鼻咽喉科	2
	神経内科	1	整形外科	1
	人工臓器移植外科	1	呼吸器科	1
	整形外科	1	神経内科	1
	皮膚科	1	泌尿器科	1
			眼科	1
病名登録診療科			心臓血管外科	1
	整形外科	5	整形外科	4
	内分泌科	1	耳鼻咽喉科	2
	人工臓器移植外科	1	リハビリテーション科	1
			循環器科	1
			神経内科	1
			大腸・肛門外科	1
画像診断オーダー			その他	1
	あり	5	あり	6
	(ありの中で)		(ありの中で)	
	病名登録日当日	3	病名登録日当日	5
整形外科	4	整形外科	6	
神経内科	1			

表 3

薬剤名 一般名 (先発商品名)	処方人数(A)	過去 6 ヶ月に 処方歴なし(B)	新規処方の割 合 (B/A, %)
ワルファリン	4,133	2,946	71
ダビガトラン (プラザキサ)	250	163	65
エドキサバン (リクシアナ)	386	386	100
リバーロキサバン (イグザレルト)	188	113	60
アピキサバン (エリキュース)	24	17	71
フォンダパリヌクス (アリクスト ラ)	1,375	1,375	100
エノキサパリン (クレキサン)	277	277	100
ダナパロイド (オルガラン)	0	0	-

表 4 当院持参薬成分別・使用日数の総和 上位 20 薬剤

一般名	使用日数の総和(人・日)
アムロジピンベシル酸塩	89,938
酸化マグネシウム	87,075
ロキソプロフェンナトリウム水和物	67,431
ランソプラゾール	67,099
アスピリン	62,831
ブロチゾラム	57,695
アセトアミノフェン	52,974
センノシド	50,634
レバミピド	49,924
ゾルピデム酒石酸塩	49,665
メコバラミン	49,416
ウルソデオキシコール酸	44,861
フロセミド	42,426
エチゾラム	41,321
ファモチジン	40,777
ニフェジピン	39,430
ピコスルファートナトリウム水和物	35,942
ラベプラゾールナトリウム	35,798
ロスバスタチンカルシウム	35,732
アロプリノール	34,817

厚生労働科学研究委託事業（食品医薬品等リスク分析研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

医療情報データベースの副作用検索への利用に関する検討

担当責任者 中島 直樹 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター（MIC）教授

研究要旨：医療情報データベース基盤（MID-NET）事業の本格稼働を前に、本研究班ではMID-NET 事業における副作用の検知機能の可能性や課題を検討している。本研究では、他医療施設での検証結果の再現とその際の結果の差を生む原因の客観的評価の可能性、および薬剤新規投与患者の抽出を正確に行うための課題を検討した。**研究方法：**調査対象期間中に、1. 過去に浜松医大で調査されたニューキノロン薬と腱障害の関連を、九州大学病院で再現し、その際の診断名の確からしさを確認するための病名登録診療科名や画像情報の有無が確認可能かどうかを調査した。2. 入院中に各種の抗凝固薬を処方された人数、および過去6か月間の処方歴が無い症例を抽出し、薬剤新規処方例の抽出機能を確認した。3. 入院患者に使用された持参薬について、病院情報システムに入力され、検索や解析が可能か否かを検討した。**結果：**九州大学病院でも浜松医大病院の検討に類似した結果を得た。また、病名登録診療科や画像診断の有無も把握できた。但し、前者は自動抽出が出来たが、後者は目視確認が必要であった。また入院時処方対象患者の中で、過去6ヶ月にその処方が無い新規処方患者を抽出することが出来た。一方で、持参薬についての検討では、持参薬の内容はチェックしていたがそれをHISへ入力する際に、コード管理をしている診療科の率が低く、真の新規処方症例の抽出が十分できるとは言えなかった。**まとめ：**本研究で目指しているような多施設における全件データによる能動的サーベイランスの仕組みづくりの上で、新規処方者数や陽性的中率の正確な把握に影響するような病院の運用の違いを客観評価することが出来るか否かは、結果の信頼性の高さを確保する上で重要である。これらに対してシステムの実装から現場運用まで徹底した検証と改善が必要である。

研究協力者

山下 貴範 九州大学病院 MIC 技術専門員
伊豆倉理江子 九州大学大学院医学系学府保健
学専攻 博士課程

A. 研究目的

医療安全の確保に不可欠な市販後の医薬品の副作用は、従来自発報告に依存してきた。しか

しながら、母集団が不明、という大きな問題に加えて、出現症状を副作用として認識しない、副作用と認識しても報告を怠る、出現症状を副作用と誤認識することも有ると考えられ、科学的な調査としては不十分な面を持つ。

国策として進められてきた医療の情報化の一つである医療安全の確保について近年大きな進展がみられている。病院情報システム（HIS）