

病院の診療情報データベースを 利用した研究の実例

堀 雄史（ほり かつひと）

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

1

利益相反ほか

- 本研究には報告すべき利益相反はありません。
- 本研究は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）「医薬品等の市販後安全対策のための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研究」を受けました。

2

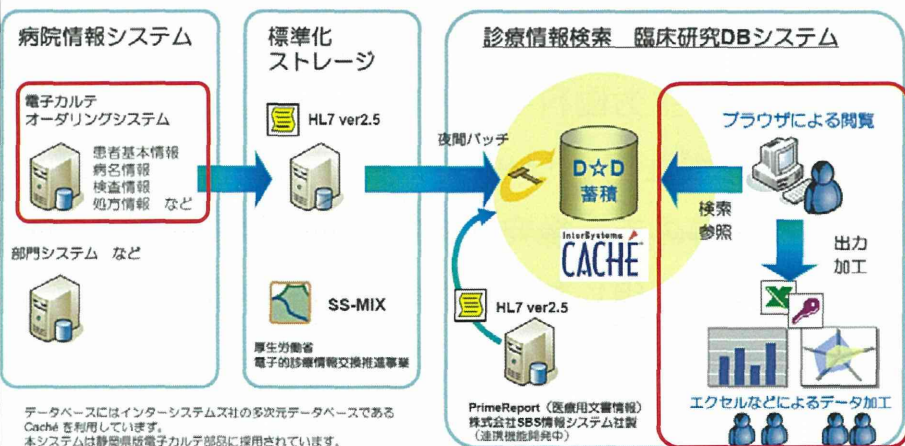
Agenda

- 本研究で用いた診療情報データベース
- 事例1：処方・病名データを用いた研究事例
(ニューキノロン系抗菌薬による腱障害)
- 事例2：複数施設の処方データを用いた研究事例
(抗がん剤制吐薬GLの浸透経過)
- 事例3：処方・検査データを用いた研究事例
(ヘパリン起因性血小板減少症の検出)

3

臨床研究DBシステム D*D

病院情報システム（電子カルテなど）から送信されたHL7データ、病院固有情報を取込み、高速検索が可能なシステム、それが『臨床研究DBシステム D*D』です。



- 処方・病名・検査値などの時系列検索 (1996年よりデータ蓄積)
- 電子カルテPCのブラウザで検索・データ出力

4

医療情報データベースの種類 (薬剤疫学研究に2次利用する際の特徴)

病院情報ベース	保険者情報ベース
<ul style="list-style-type: none"> • 病院の電子カルテなどから得たデータ 	<ul style="list-style-type: none"> • 医療保険（すなわち保険証）の保険者が所有するレセプトのデータ
<ul style="list-style-type: none"> • 処方などオーダー内容のデータ (検査結果のデータを含む) 	<ul style="list-style-type: none"> • レセプトや会計のデータ (検査項目のデータを含む)
<ul style="list-style-type: none"> • カルテを閲覧可能 	<ul style="list-style-type: none"> • 診療を受けた施設を問わない
<ul style="list-style-type: none"> • 時間経過によるデータの蓄積により、少ない時間的・費用的負担で多人数のデータを得ることができる • 処方は実際の使用と異なる可能性がある（例：処方しても服用しなかった） • 必要なデータ項目がない場合がある（症状など） 	
例：D*D	例：レセプトデータベース

Agenda

- 本研究で用いた診療情報データベース
- 事例1：処方・病名データを用いた研究事例
(ニューキノロン系抗菌薬による腱障害)
- 事例2：複数施設の処方データを用いた研究事例
(抗がん剤制吐薬GLの浸透経過)
- 事例3：処方・検査データを用いた研究事例
(ヘパリン起因性血小板減少症の検出)

ニューキノロン系抗菌薬 (フルオロキノロン, FQs) による腱障害

背景

- 1996年頃 FQs処方患者における腱障害のリスク (英国) : 臨床情報データベースを用いた薬剤疫学研究の報告
- 2007年 ニュージーランド Medsafe : FQs服用患者における腱障害のリスクについて注意喚起
- 2008年 米国 FDA : FQsの添付文書の “Boxed Warning” および “Medication Guide” によって腱障害のリスクについて注意喚起

<p>HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use LEVAQUIN® safely and effectively. See full prescribing information for LEVAQUIN®.</p> <p>LEVAQUIN® (levofloxacin) Tablets LEVAQUIN® (levofloxacin) Oral Solution LEVAQUIN® (levofloxacin) Injection, for Intravenous Use LEVAQUIN® (levofloxacin in 5% dextrose) Injection, for Intravenous Use Initial U.S. Approval: 1996</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>WARNING: Fluoroquinolones, including LEVAQUIN®, are associated with an increased risk of tendinitis and tendon rupture in all ages. This risk is further increased in older patients usually over 60 years of age, in patients taking corticosteroid drugs, and in lung transplants [See War</p> </div> <p>To reduce the development of drug</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Acute Pyel</td></tr> <tr><td>Uncomplic</td></tr> <tr><td>Inhalation</td></tr> <tr><td>Adults and</td></tr> <tr><td>≥ 6 months</td></tr> <tr><td>Pediatric P</td></tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Adjust d • IV Injec minutes • Dilute s • Do not r <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Formulatio</td></tr> <tr><td>Tablets</td></tr> <tr><td>Oral Soluti</td></tr> </table>	Acute Pyel	Uncomplic	Inhalation	Adults and	≥ 6 months	Pediatric P	Formulatio	Tablets	Oral Soluti
Acute Pyel										
Uncomplic										
Inhalation										
Adults and										
≥ 6 months										
Pediatric P										
Formulatio										
Tablets										
Oral Soluti										
<p>(G.I.)工昇(0.05%)であった。(使用成績調査時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>**1) ショック(0.01%未満)、アナフィラキシー(頻度不明^{注)}) :</p> <p>腎機能障害患者、高齢者であらわれやすい。</p> <p>12) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害(頻度不明^{注)}) : アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱周辺の痛み、浮腫等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。60歳以上の患者、コルチコステロイド剤を併用している患者、臓器移植の既往のある患者であらわれやすい。</p> <p>13) 錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状(頻度不明^{注)}) : 錯乱、</p>										

FQsによる腱障害

日本国内においては症例報告が散見されるのみで、発現頻度を検討した報告は無かった。

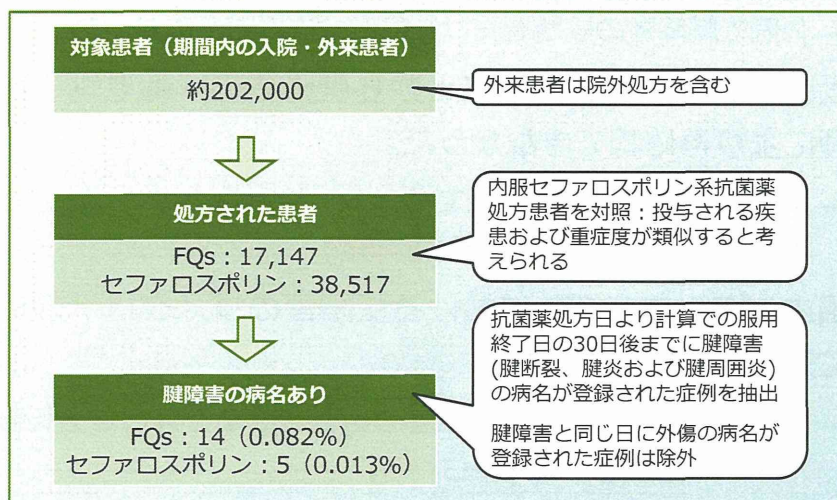


診療情報データベースを利用してFQs処方後に腱障害を発現した症例を見つけられないか？

(Hori K et al.: Detection of fluoroquinolone-induced tendon disorders using a hospital database in Japan. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012; 21: 886-889)

FQsによる腱障害：検討方法

- 対象データ：浜松医大病院 1996年4月から2009年12月末まで（約13年間）
- 対象薬剤：内服FQsおよびセファロスポリン系抗菌薬



FQsによる腱障害：セファロスポリン系抗菌薬との比較

薬剤名	処方人数 [人]	腱障害の発現 [人]	発現頻度 [%] (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)
Ciprofloxacin	1,158	0	-	-
Levofloxacin	13,334	9	0.067 (0.036-0.128)	5.20 (1.74-15.51)
Tosufloxacin	2,114	2	0.095 (0.026-0.344)	7.29 (1.41-37.54)
Moxifloxacin	979	2	0.204 (0.056-0.742)	15.74 (3.06-81.02)
Prulifloxacin	11	0	-	-
Sitafloxacin	138	0	-	-
Garenoxacin	251	0	-	-
Sparfloxacin	266	0	-	-
Fleroxacin	290	0	-	-
Gatifloxacin	362	0	-	-
Ofloxacin	96	1	1.042 (0.184-5.666)	80.24 (9.46-680.47)
Norfloxacin	186	0	-	-
Total of FQs	17,147	14	0.082 (0.049-0.137)	6.29 (2.27-17.46)
Cefdinir	17,902	3	0.017 (0.006-0.049)	
Cefcapene	24,864	2	0.008 (0.002-0.029)	
Total of Cephalosporins	38,517	5	0.013 (0.006-0.030)	1.0

Abbreviations: CI, Confidence Interval; FQ, Fluoroquinolone.

FQs処方患者はセファロスポリン系抗菌薬に比較し腱障害の発現が**6.29倍**

対照群の発現頻度（ベースライン・リスク）は**10,000人に1.3人**

Limitations

- 病院のオーダー記録からなるDBを使用した。
 - 他院で腱障害の診断を受けた症例は検出できなかった。
- **画像診断**されていないことから腱障害の診断を別の医師により再確認できなかった。
 - ただし腱障害の症例は全て**整形外科医が臨床症状により診断していた。(カルテの記述を確認)**
- 国内においてはFQsにおける腱障害のリスクは一般的に知られていなかった。
 - FQs服用患者における腱障害の発現頻度を上昇させる報告バイアスは小さいと考えられる。

結論

- 当院のデータにより国内で初めてFQsによる腱障害を検出でき、その頻度は以前の報告と同程度だった。

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2012; 21: 886–889
Published online 24 April 2012 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3285

BRIEF REPORT

Detection of fluoroquinolone-induced tendon disorders using a hospital database in Japan

Katsuhito Hori^{1,2}, Kasumi Yamakawa², Naoko Yoshida³, Kazunori Ohnishi¹ and Junichi Kawakami^{2*}

¹Cancer Education and Research Center, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, Japan

²Department of Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, Japan

³Drug Management and Policy, Faculty of Pharmacy, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Ishikawa, Japan

ABSTRACT

Purpose: Tendinitis and tendon rupture are well-known side effects of fluoroquinolones (FQs) in Western countries. In Japan, some cases

Agenda

- 本研究で用いた診療情報データベース
- 事例1：処方・病名データを用いた研究事例
(ニューキノロン系抗菌薬による腱障害)
- 事例2：複数施設の処方データを用いた研究事例
(抗がん剤制吐薬GLの浸透経過)
- 事例3：処方・検査データを用いた研究事例
(ヘパリン起因性血小板減少症の検出)

抗がん剤制吐薬GLの浸透経過

- がん化学療法による悪心・嘔吐は頻度の高い副作用であり、患者のQOLおよび化学療法の継続と成功に影響する重要な因子である。
- 2009年12月に新たな作用機序を持つ制吐薬アプレピタントが国内発売され、2010年5月には日本癌治療学会が「制吐薬適正使用ガイドライン」(国内GL)を発表した。



15

目的

- 注射抗がん剤投与患者における制吐薬処方の、国内GLの浸透傾向を調査する。
- 国内の複数の臨床データベースを分散型研究ネットワークとして統合的に利用する。

16

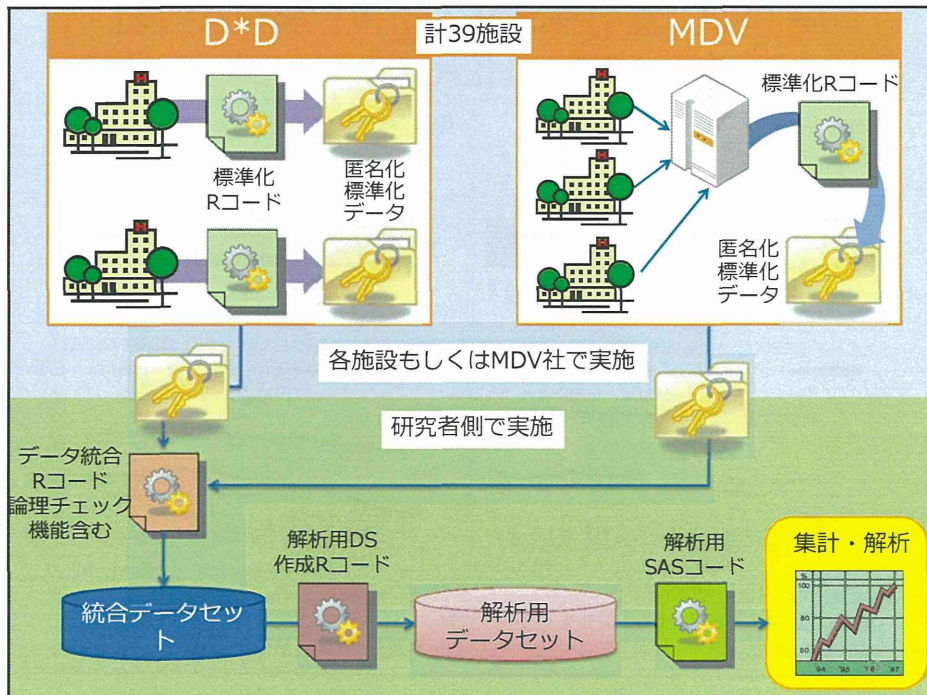
国内GLの推奨予防投与(一部)

		day1 (抗がん剤 投与日)	2	3	4	5
HER (高度催吐性、 シスプラチン など)	アプレピタント	○	○	○		
	5HT ₃ 受容体拮抗薬	○				
	デキサメタゾン	○	○	○	○	○
MER* (中等度催吐性 の一部、イリノ テカンなど)	アプレピタント	○	○	○		
	5HT ₃ 受容体拮抗薬	○				
	デキサメタゾン	○	○	○	○	
		急性	遅発性悪心嘔吐対策			

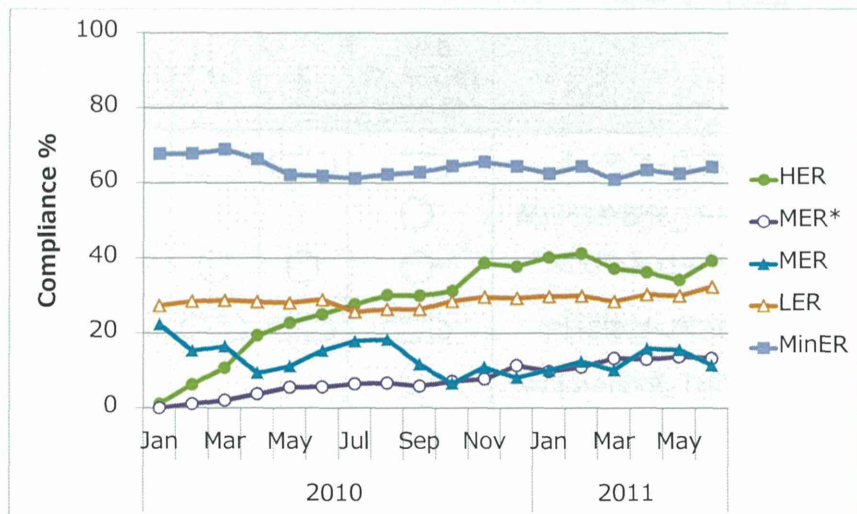
注) 投与量については省略。

デキサメタゾンの投与回数について、点線の部分は状況に応じて投与の可否を選択できる。

出典：制吐薬適正使用ガイドライン 2010年5月

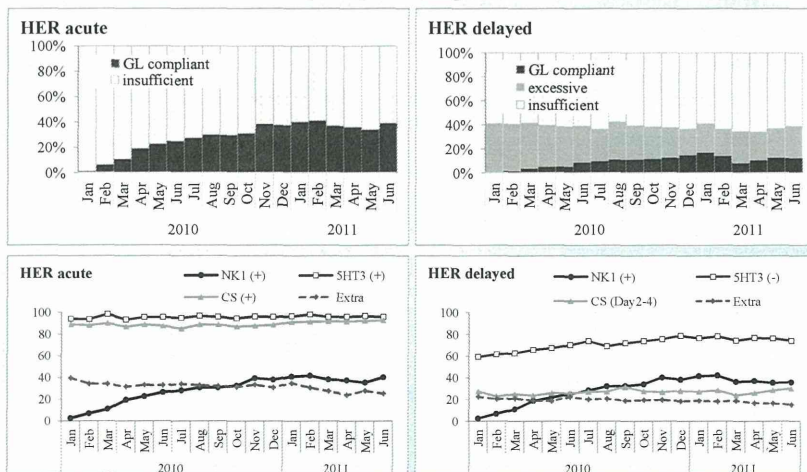


月別の遵守傾向(acute phase: 初日)



・ アプレピタント使用が推奨されたHER, MER*で遵守が増えている。

月別の遵守傾向・制吐薬の詳細 (HER)



- ・ 特にacute phaseの最初の11ヶ月で変化が大きい。
その主な要因はアプレピタント使用の上昇。
- ・ delayed phaseのアプレピタント使用、5HT不要も徐々に浸透している。

Limitations

- アウトカム(本研究では悪心・嘔吐)を評価できていない。
- 制吐薬の予防投与は医師裁量や患者により変化する可能性は少ないと考えられる。
 - 注射抗がん剤は多くの病院でレジメンオーダーになっている。
 - 各施設のレジメン審査委員会が制吐薬の予防投与を統一することもあるため、**多施設のデータを収集して標準化した。**
- アプレピタントは内服薬でレジメンオーダーに組み込めないため、処方忘れが起こっている可能性はある。
 - 注射のNK1受容体拮抗薬は調査期間では未発売だった。

21

結論

- 標準化された医療情報を簡便に検索・抽出できるシステムと、分散型研究ネットワークの仕組みを利用することにより、複数の施設における悪心嘔吐予防の実態を短期間に調査することができた。

Support Care Cancer DOI 10.1007/s00520-013-2048-4		
ORIGINAL ARTICLE		
Changes in compliance with Japanese antiemetic guideline for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a nationwide survey using a distributed research network		
Katsuhito Hori · Norihiro Kobayashi · Hitoshi Atsumi · Akira Nagayama · Masako Kondoh · Ichiro Masaki Nakamura · Toru		
年度	賞	受賞者
第22回 平成26年度	江口記念がん優秀論文賞	受賞者:堀 雄史(浜松医科大学医学部附属病院 副院長部長) 推薦者:他薦 論文題名:Changes in compliance with Japanese antiemetic guideline for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a nationwide survey using a distributed research network. 雑誌名:Supportive Care in Cancer. 22:969-977. (2013)
Received: 2 May 2013 / Accepted: 2 May 2013 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013		

Agenda

- 本研究で用いた診療情報データベース
- 事例1：処方・病名データを用いた研究事例
(ニューキノロン系抗菌薬による腱障害)
- 事例2：複数施設の処方データを用いた研究事例
(抗がん剤制吐薬GLの浸透経過)
- 事例3：処方・検査データを用いた研究事例
(ヘパリン起因性血小板減少症の検出)

23

ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型 (HIT) の検出

- 厚生労働省の「重篤副作用疾患別対応マニュアル」の対象
- タイプ分類
 - TypeⅠ型：ヘパリンによる軽度の血小板凝集作用による血小板減少
 - TypeⅡ型：一過性に出現するヘパリン依存性自己抗体が血小板を活性化するために引き起こされる血症板減少
 - * 重篤な合併症を引き起こすのはTypeⅡ型（以降Ⅱ型をHITと呼ぶ）
- HIT発症率
 - 約0～3.5%（内科領域）、あるいは約2.7～5.0%（外科領域）
 - HITの約26～50%に血栓塞栓症を伴う

(続く)

(Hanatani T et al.: An algorithm for the identification of heparin-induced thrombocytopenia using a medical information database. J Clin Pharmacol Ther 2013; 38: 423-428)

ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型 (HIT) の検出

(続き)

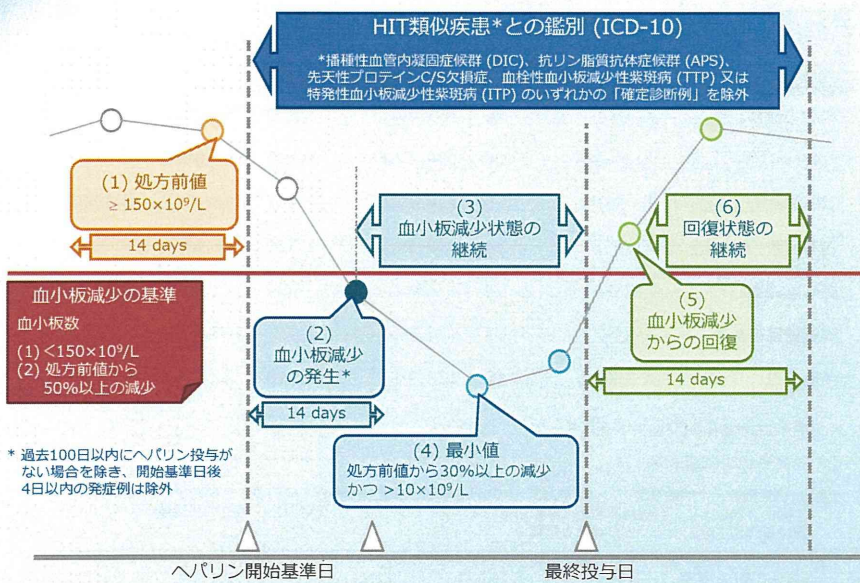
- HITの発症時期
 - 使用開始 5~14日後 (通常の初回治療時)
 - 再使用后 24時間以内 (過去100日以内にヘパリンを使用した場合)



- ヘパリン投与とその前後の血小板数からなる時系列のアルゴリズムによって、HITを検出できないか？

25

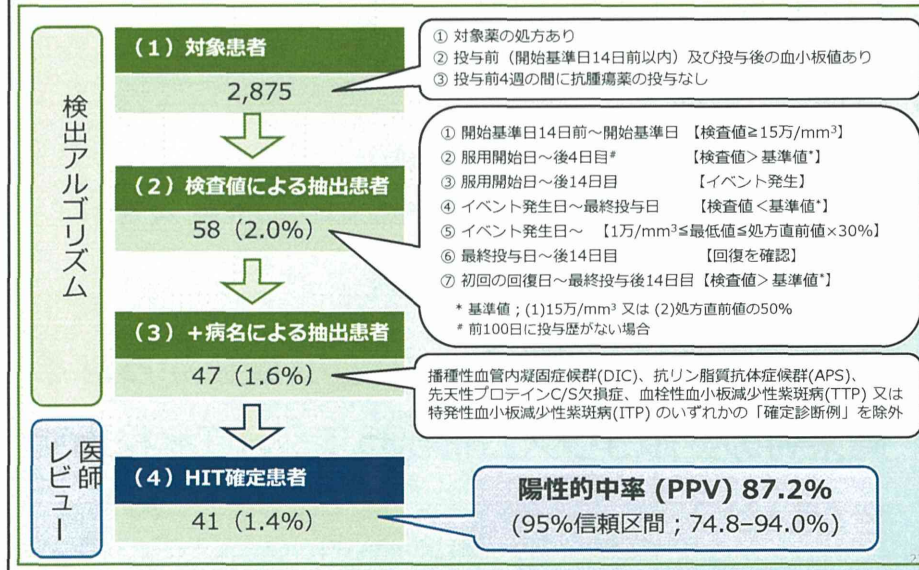
HIT検出アルゴリズム



26

HIT検出アルゴリズムの適用結果

- 対象データ：浜松医大病院 2008年4月から2012年3月末まで（4年間）
- 対象薬剤：未分画ヘパリン



HIT疑い症例・未検出症例別の背景比較

	単位	HIT疑い症例	HIT未検出症例	p値
症例数	人	41	2,834	
年齢 65歳以上	人 (%)	26 (63.4%)	1,539 (54.3%)	0.2449
女性	人 (%)	14 (34.2%)	1,190 (42.0%)	0.3121
100日前投与あり	人 (%)	6 (14.6%)	437 (15.4%)	0.8900
投与日数* 4日以上	人 (%)	34 (82.9%)	1,320 (46.6%)	<.0001
肝機能障害あり	人 (%)	4 (9.8%)	599 (21.1%)	0.0756
腎機能障害あり	人 (%)	14 (34.2%)	1,011 (35.7%)	0.8393
手術あり	人 (%)	15 (36.6%)	918 (32.4%)	0.5691

全症例における投与日数の中央値は3日

(注) 検定法はカイ二乗検定

(注) 肝機能障害とは開始基準日より前のALT、AST又は総ビリルビンの直近の検査値のいずれかが施設基準値上限の2倍以上に、腎機能障害とは開始基準日より前のクレアチニン又はBUNの直近の検査値のいずれかが施設基準値上限以上になった場合と定義

(注) 手術ありとは開始基準日の3日前から最終投与日の前日までに手術（医科点数表で手術を示すK）の記録があった場合と定義

結論

- 病院の医療情報データベースを用いてHITを検出するアルゴリズムが構築でき、未分化ヘパリンの投与がHITのリスクファクターであることが明らかになった。

Journal of
Clinical Pharmacy and Therapeutics

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2013, 38, 423–428

doi: 10.1111/jcpt.12083

An algorithm for the identification of heparin-induced thrombocytopenia using a medical information database

T. Hanatani[†] MSc, K. Sai^{*} PhD, M. Tobkin[†] PhD, K. Segawa^{*} PhD, M. Kimura[‡] MD PhD, K. Hori[§] PhD, J. Kawakami[§] PhD and Y. Saito^{*} PhD
^{*}Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, Tokyo, [†]Department of Regulatory Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, Aichi, [‡]Department of Medical Informatics, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, and [§]Department of Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, Japan

Received 30 April 2013, Accepted 12 June 2013

Take-Home Message

- 2次利用の診療情報DBはデータの網羅性などの限界はあるものの、その特性を理解すれば査読に耐えられる臨床研究を実施することができる。
- 診療情報DBを用いた研究ではDB情報の確からしさ(例えば病名情報がレセプト病名でないか)が問題となるが、医療従事者は診療録にアクセスしてDB内容を確認できるため有利である。

謝辞

- 本研究についてご助言・ご協力頂きました国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 齋藤嘉朗先生、佐井君江先生ならびに花谷忠昭先生（現 厚生労働省保険局）に深く御礼申し上げます。
- D*Dをはじめとする研究環境の整備にあたりご尽力いただきました、浜松医科大学医学部附属病院 医療情報部長 木村通男教授ならびに薬剤部長 川上純一教授に深く御礼申し上げます。

医療情報データベースを活用した 副作用としての無顆粒球症の検 出に関する研究

○山田 健人¹、渡邊 崇¹、小川 喜寛¹、木村 通男²、堀 雄史³、
川上 純一³、頭金 正博¹

1名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品安全性評価学分野、

2浜松医科大学医学部附属病院医療情報部、

3浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

Conflict of Interest

第24回日本医療薬学会年会 利益相反の開示

筆頭発表者名： 山田 健人

私は今回の演題に関連して、
開示すべき利益相反はありません。

Background



現在の医薬品の安全性評価は、有害事象の自発報告に大きく依存している。

しかし以下のような問題点が挙げられる。

- 医薬品間のリスク評価ができない。
- 副作用の診断基準が一定でない。
- 報告バイアスの影響を受ける。 etc...

医療情報DBを利用した客観的な副作用検出方法の構築

本研究では、重篤副作用の一つである無顆粒球症に着目して、客観的医療情報である処方データと検査値データから副作用を検出するアルゴリズムを構築する。

3

Methods



使用DB

- 浜松医科大学医学部附属病院の臨床情報検索システム「D*D」

対象患者

- 1996年1月～2012年2月までに同病院において被疑薬を処方された全ての患者

対象副作用

- 無顆粒球症 (AGRA : Agranulocytosis)

被疑薬

- Ticlopidine, Thiamazole(MMI), Propylthiouracil(PTU), Salazosulfapyridine(SASP), Mesalazine(5-ASA), Clozapine, Chlorpromazine, Mianserin

アウトカム

- 薬剤ごとの発症頻度の算出

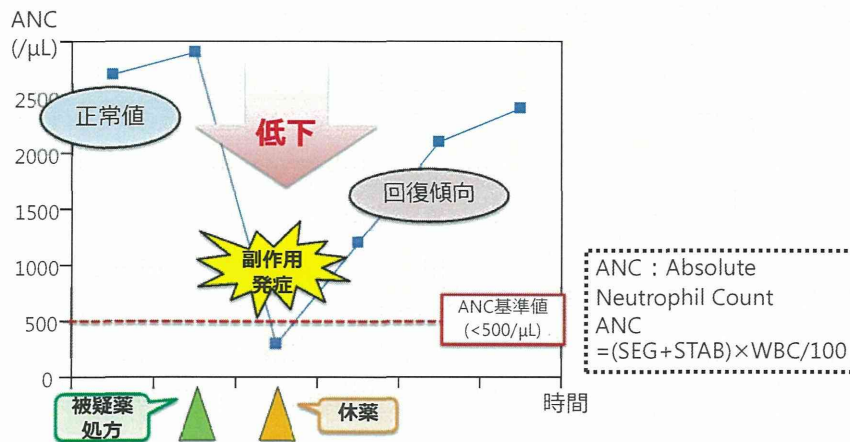
本研究は名古屋市立大学及び浜松医科大学の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

4

Typical Case



薬剤性無顆粒球症と判断される検査値の典型例



Subject patients



D*Dより抽出した患者

被疑薬服用前後6ヶ月以内に白血球数(WBC)、分葉核球(SEG)、桿状核球(STAB)、ヘモグロビン値(Hb)、血小板数(PLT)のいずれかの検査が行われた患者(N=4,921)

Number of study patients of every suspected drugs

除外基準

- A) 初回投与後90日以内にANC算出不可 (N=2,620)
- B) 無顆粒球症発症前30日以内に抗がん剤の投与あり (N=45)

ANC = (SEG + STAB) × WBC / 100

Suspected Drugs	Study patients
Ticlopidine	980
Thiamazole(MMI)	456
Propylthiouracil(PTU)	138
Salazosulfapyridine(SASP)	382
Mesalazine(5-ASA)	144
Clozapine	1
Chlorpromazine	175
Mianserin	141
Total Patients	2,256

Algorithm



- (0) 無顆粒球症定義
・ ANC < 500/ μ L を記録
- (1) 好発時期 & 被疑薬の限定
・ 被疑薬初回投与90日以内かつ最終投与日から21日以内にANC < 500/ μ Lを記録
- (2) 類似疾患の除外
・ ANC < 500/ μ L時にHb \geq (10_{or}9)g/dL & PLT \geq 10万/ μ Lを記録
- (3) 休薬
・ 無顆粒球症状態後30日以内に被疑薬再投与がみられない
- (4) 回復傾向
・ 無顆粒球症状態後30日以内にANC \geq 500/ μ Lを記録し、その後ANC \geq 500/ μ Lを維持

7

Results-1



Hb \geq 10_{g/dL} のアルゴリズムで抽出された疑い症例

Characteristics of suspected AGRA patients

No.	Gender	Age	ANC(/ μ L)	PLT(10^4 / μ L)	Hb(g/dL)	Suspected Drug
1	Female	34	322	24.3	11.5	MMI PTU
2	Female	49	455	21.3	11.3	MMI PTU
3	Male	51	0	41.7	15.8	MMI

8