

厚生労働科学研究委託費（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を用いた副作用検出手法の確立

担当責任者 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科教授

研究要旨：電子カルテ等で用いられている電子医療情報データを多数の医療機関から集積し活用することにより、薬剤性副作用の発症を判別する検索式を構築することが可能になれば、簡便にかつ大規模に副作用症例の客観的な検出と発生頻度を得られる可能性がある。そこで、本研究では重篤な副作用である無顆粒球症および急性腎不全に注目し、副作用検索式の確立を試みた。

研究方法：浜松医科大学附属病院の医療情報データベース（D*D）に1996年1月～2012年2月の間に登録されている被疑薬の投与を受け、検索式の設定に必要な検査値が記録されている全ての患者を調査対象とした。臨床検査とその経時変化を組み合わせた無顆粒球症および急性腎不全の検索式の構築を探索的に検討した。**結果：**無顆粒球症の検索式には末梢血中の分葉核好中球数を主要評価項目として、薬剤投与後の分葉核好中球数の減少、休薬後の回復、類似疾患との識別等の条件を組み入れた。その結果、2,256名（処方件数としては2,4173件）の患者のうち、5名を無顆粒球症の疑い症例として検出した。急性腎不全の検索式には、血清クレアチニン値を主要評価項目とし、被疑薬投与後の変動と類似疾患との識別等の条件を組み入れた。その結果、4,790名（処方件数としては5,093件）の患者のうち、77名（処方件数としては95件）を副作用としての急性腎不全の疑い症例として検出した。**考察：**無顆粒球症の検索式においては、顆粒球数の推移に加えて、ヘモグロビン値や血小板数、投与期間、最終投与日から発症までの期間の最適なカットオフ値に設定することで、より精度の高い検索式が構築できることが示唆された。また、急性腎不全についても検索式を構築できる可能性が示唆された。**結論：**臨床検査値とその経時的評価を組み合わせることで無顆粒球症あるいは急性腎不全の疑い症例を検出でき、医薬品ごとの発症頻度の比較が可能であることが示唆された。

A. 研究目的

新薬の開発段階では発症を予測できないような副作用を正確に把握するには、現状では市販後の副作用の自発報告を集計する方法が最も有効である。しかし、この方法では発症した患者のみの情報しか得られず、副作用を発症していない患者を含めた使用患者数に対する発生頻度

等の重要な情報が得られない。従って、副作用の発生頻度を他剤と比較することや、当該医薬品を使用していない場合の有害事象の発生頻度と比較することができず、正確な副作用のリスク評価が行えないばかりか、行政上の的確な安全対策措置を行う上で大きな障害となっている。一方、我が国における病院情報システムの普及

率は年々増加しており、全国規模での調査によると、600床以上の病院を対象とした場合は、平成17年度で4分の1以上にのぼり、大規模病院での入院・外来患者数を考慮するとかなりの症例数を集めることが期待できる。そこで、病院情報システムに蓄積されている医療情報を用いて、医薬品の使用状況と副作用の発生状態について汎用性のある調査システムを構築することができれば、多数の患者を対象とした副作用調査が、比較的簡便かつ迅速に実施できる可能性がある。このような考えに基づき、「電子化された医療情報データベース(DB)の活用による医薬品等の安全・安心に関する提言(日本のセンチネル・プロジェクト)」が平成22年8月に示された。

本研究においては、日本のセンチネル・プロジェクトの中核病院の一つである浜松医科大学医学部附属病院の医療情報データベースを用いて医薬品による副作用(無顆粒球症、急性腎不全)の検索式を構築することを目的とした。

B. 研究方法

【調査対象者】

浜松医科大学医学部附属病院の医療情報データベース(D*D)に格納されている患者情報を用いて、1996年1月から2012年12月までに受診した患者のうち表1および表2に示す医薬品の投与を受けた全ての患者を調査対象とした。

【調査方法】

浜松医科大学医学部附属病院の医療情報データベース(D*D)より、当該薬の処方記録ファイル、検査値ファイル、診断名ファイルを薬剤毎に抽出し、各ファイルを薬剤毎に名寄せを行い、図1あるいは図2の検索式(アルゴリズム)

に示す条件に適合する患者を抽出した。検索式に用いる検査値としては、無顆粒球症については、分葉核好中球数、赤血球数、血小板値を用い、急性腎不全には、血清クレアチニン値を用いた。実際の各ファイルの結合および該当患者の抽出はSAS 9.3プログラムを用いて実行した。

検索式(アルゴリズム)による無顆粒球症患者の抽出とは別に、表1に示す医薬品を服用した全ての患者のうち、無顆粒球数が500/ μ L以下になった患者を中心に、血液内科専門医によるカルテ調査を実施し、医薬品による無顆粒球症患者の確定診断を行った。さらに、カルテ調査により同定された無顆粒球症患者と検索式(アルゴリズム)により抽出された無顆粒球症患者を比較して、検索式(アルゴリズム)の感度と特異度を算出した。

(倫理面への配慮)

当研究は疫学倫理指針を遵守し、名古屋市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会および浜松医科大学倫理委員会より、研究の実施を許可され実施した。

C. 研究結果

1. 調査対象医薬品の選定

無顆粒球症の原因となり得る医薬品はきわめて多数にのぼるが、抗甲状腺薬、チクロピジン、サラゾスルファピリジンなど頻度が高い。そこで、平成23年度に調査した浜松医科大学での処方件数の調査結果から、無顆粒球症の起因薬となる頻度が比較的高く、浜松医科大学で平成22年の1年間に処方実績のある薬剤を調査対象医薬品とした。本研究での調査対象となった患者は期間内に調査対象薬を服用しており(抗がん剤の投薬を受けた者を除く)、また、服用前後6ヶ月以内に白血球数、分葉核球数、桿状核球数、

ヘモグロビン値、血小板数の測定値が記録されている者とした。1名の患者が複数の調査対象薬を服用している症例もあったが、表1においてはそれぞれ1症例としてカウントした。また、該当する全ての患者数としては2,256名であった。

急性腎不全については、アミノグリコシド系抗菌剤や白金錯体系の抗がん剤がよく知られている。そこで、これらの腎障害を発症する可能性が高く、かつ浜松医科大学で平成22年の1年間に処方実績のある薬剤を調査対象医薬品とした(表2)。

2. 無顆粒球症検出式の設定(図1)

無顆粒球症の特徴としては、血液検査で白血球減少症を認め、特に白血球分画で顆粒球(桿状核好中球+分葉核好中球+好中球+好塩基球)が著減している。典型例では顆粒球絶対数はほぼ0であるが、定義上は顆粒球数 $500/\mu\text{L}$ 以下も無顆粒球症としている。一方、赤血球数および血小板数は通常正常値を示す。そこで、無顆粒球症検出式での基本的な検出方法として、これらの臨床検査値の値を用いた(無顆粒球症検出式図1の条件(0))。ところで、抗がん剤は一般に血球減少症を引き起こす頻度が最も高い。一部の例外を除いて、抗がん剤は用量依存性に造血幹細胞/造血前駆細胞の分化/増殖を障害し血球減少を起こすので、抗がん剤を投与する場合は、血球減少の発症を想定して治療計画が立てられることが基本である。従って、原則として抗がん剤による血球減少は無顆粒球症とはしなかった。また、被疑薬の投薬を中止することによって分葉核好中球数が回復することも副作用の特定には重要であることから、無顆粒球症検出式図1の条件(3)、(4)を加えた。以上の条件を模式的に図1に示した。

表1に示す調査対象薬の処方を受けた患者を対象にして以上の検索式に従って最終的に無顆粒球症の疑い症例として抽出された患者5名のうち3名は、チアマゾールの投薬を受けており、そのうち1名はプロピロチオウラシル投与も受けていた(表3)。また、性別としては男女が半半ずつであり、年齢は23歳から51歳にわたっていた。発症までの期間については、いずれの患者においても被疑薬の最終投与後2週間以内に顆粒球数が $500/\mu\text{L}$ 以下となっていた。その詳細を表3に示す。今回の調査では、1名の無顆粒球症の疑い症例がチアマゾールとプロピロチオウラシルを併用していたが、今回のデータのみではいずれの医薬品が無顆粒球症の原因薬となっているのか判断できないため、それぞれ1症例としてカウントした。その結果、チアマゾールでの発症頻度が、0.43%となり、プロピロチオウラシルの発症頻度が0.78%と計算された。

3. 無顆粒球症検出式の条件検討

無顆粒球症検出式の条件のなかで、図1の(2)で用いたヘモグロビン値のカットオフ値は特に根拠のある値ではない。そこで、ヘモグロビン値を 9 g/dL とした場合で、無顆粒球症の疑い症例を抽出したところ、5名が検出された。また、対象患者の中で顆粒球数 $500/\mu\text{L}$ 以下の値をとった患者を中心に、浜松医科大学の血液内科専門医による確定診断を行ったところ、7名が薬剤性無顆粒球症と診断された。そこで、確定診断された7名と検索式で副作用発症の疑いと判定された5名の患者と比較すると、確定診断された7名のうち、5名が検索式でも発症の疑いと判定されていた(表4)。一方、確定診断で副作用なしと判定された2,249人に対して検

索式で副作用無しとされたのは2,251名であり、2名が検索式では発症の疑いなしとされたが、確定診断では発症者と判定された(表4)。以上の結果から、無顆粒球症の検索式の感度は71%、特異度は100%と算出された。

4. 急性腎不全検出式の設定(図2)

薬剤性の急性腎不全の診断基準については、重篤副作用マニュアルによると、「血清クレアチニン値が、前値の150%以上上昇する」とされている。そこで、被疑薬の初回投与までの血清クレアチニン値が正常範囲に入っている患者を対象にして(検索式図2の)、前値の150%以上上昇患者を抽出した(検索式図2の)。さらに、急性腎不全と類似した疾患を傷病名を用いて除外した(検索式図2の)。この検索式をアミカシン、ゲンタマイシン、テイコプラニン、バンコマイシン、バラシクロビル、シスプラチン、エナラプリル、エダラボンの投与患者に適用し、検索式の抽出される患者数を集計した。その結果、5,093名の患者のうち、95名が該当した(表5)。

D. 考察

無顆粒球症は、一般に「顆粒球数 $500/\mu\text{L}$ 以下で、赤血球数および血小板数は通常正常値を示す」と定義されているため、臨床検査値から比較的容易に発症を判断することが可能である。しかし、医薬品投与との因果関係を明確に示すことは困難である。本研究では、投与と発症のタイミング(一般に投与後3ヶ月内に発症する)および、休薬によって顆粒球数が回復すると言う条件で医薬品投与と副作用発症の因果関係を推定した。また、無顆粒球症の類似の疾患との識別については、他の血液細胞の検査値の変動

を指標にして判断をした。以上の考えに基づいた検索結果からは、チアマゾールでは約0.5%の頻度であった。なお、プロピルチオウラシル服用患者で発症の疑い症例とされた1名はチアマゾールも服用していたことから、いずれが原因薬となっているのかは判断できなかった。被疑薬を複数服用している患者については、検出方法をされに検討する必要がある。

ところで、無顆粒球症検出式の条件のなかで、無顆粒数 $500/\mu\text{L}$ 以外の条件は無顆粒球症としての明確な基準はない。具体的には、ヘモグロビン値、血小板数、発症までの期間や休薬後の回復までの期間については、原因薬毎に異なるためと考えられガイドライン等で明示されていない。今回のデータにおいてもヘモグロビン値のカットオフ値を 1 g/dL 変動させただけで、2症例が追加された。今後は、今回の調査対象症例の中の真の無顆粒球症の症例を確定診断等で明確にし、今回の検索式の感度、特異度を算出するとともに、ヘモグロビン値、血小板数、発症までの期間や休薬後の回復までの期間について至適カットオフ値を求めることが必要になる。また、確定診断の結果に基づいて無顆粒球症検索式の感度と特異度を算出したところ、感度が70%程度である一方で、特異度が100%であった。これらの数字から、検索式では無顆粒球症の発症患者の見落としがあるが、検索式で副作用無しと判定された患者には、ほぼ副作用の発症者は含まれないと考えられる。

急性腎不全については、今回の研究での対象患者が少ないことから、検索式は急性腎不全の発症機構に依存しない一般的な急性腎不全の定義に基づいて作成した。一方、急性腎不全には、発症機構から腎前性(腎血流量低下)、腎性(尿細管壊死)、腎後性(尿細管閉塞)に分類される

(図3)。今後、対象患者を増やした場合は、発症機構毎に、検索式を作成する必要があると考えられる。

E . 結論

臨床検査値とその経時的評価を組み合わせることで無顆粒球症および急性腎不全の疑い症例を検出でき、医薬品ごとの発症頻度の比較が可能であることが示唆された。

F . 健康危険情報

該当無し

G . 研究発表

1 . 論文発表

該当なし

2 . 学会発表

山田 健人、渡邊 崇、小川 喜寛、木村通男、堀 雄史、川上 純一、頭金 正博、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 第24回日本医療薬学会年会 平成26年9月27日 名古屋

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

該当無し

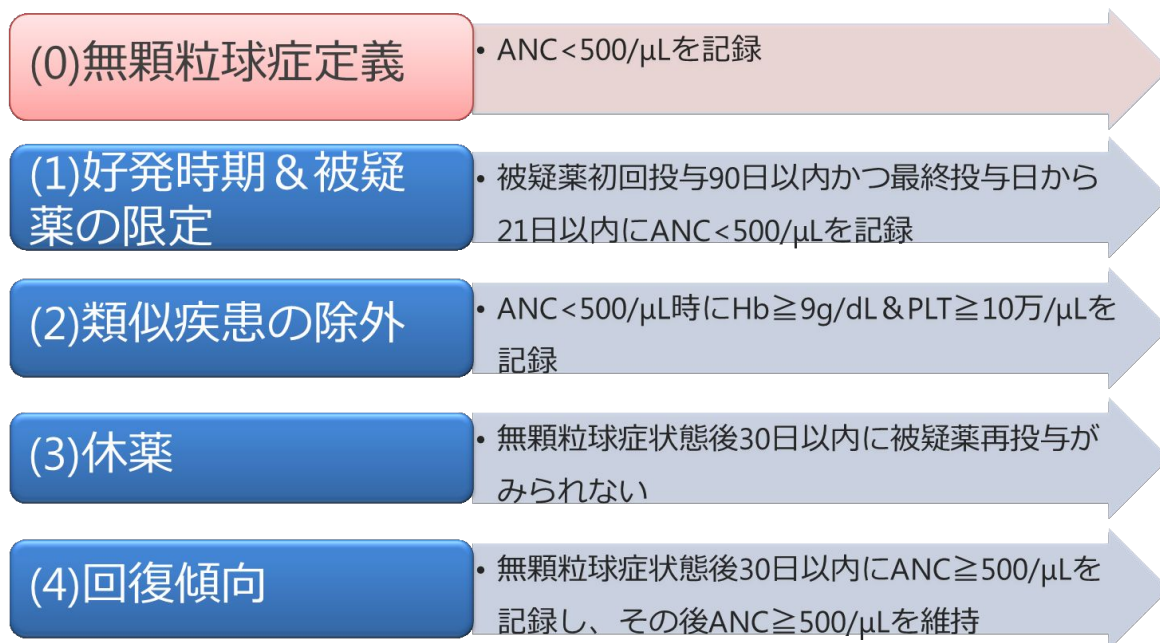


図1 無顆粒球症患者の検索式

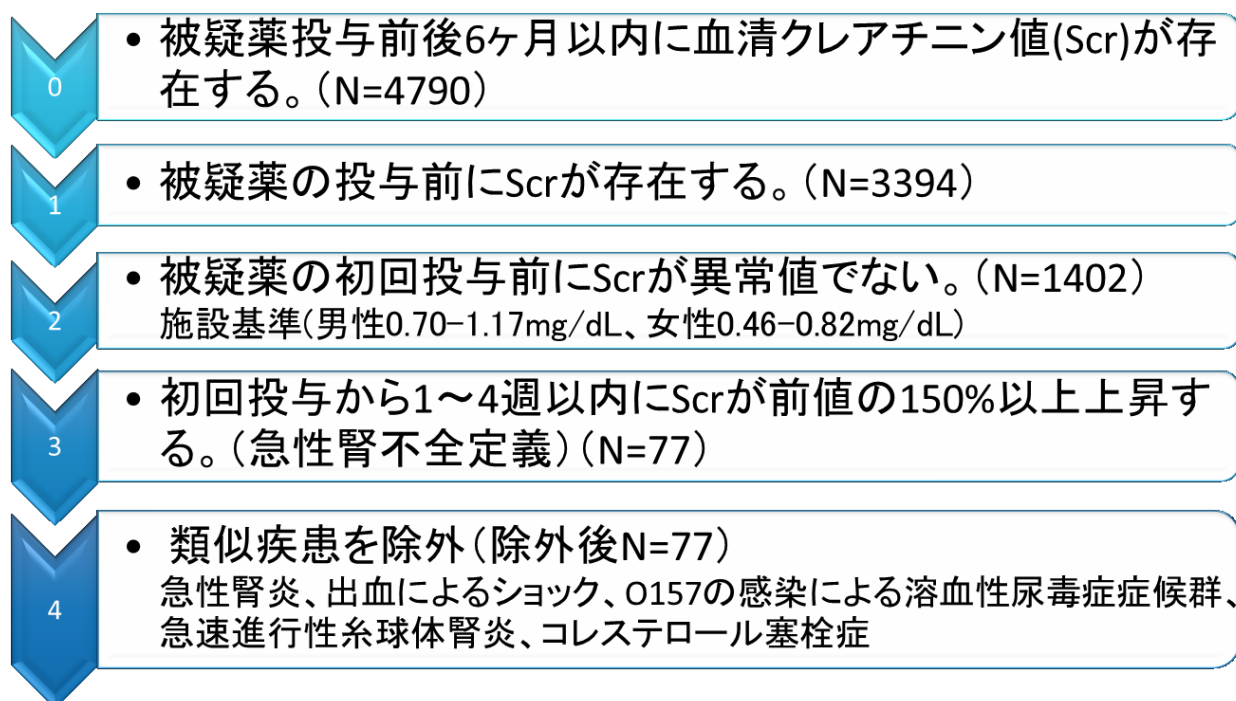


図2 急性腎不全の検索式

表1 無顆粒球症患者の調査対象者

調査対象期間：1996年1月1日～2012年2月29日

調査対象患者：期間内に以下に示す8種類の薬剤を服用した全ての患者
（調査対象薬を複数種類服用している患者は、それぞれカウントした）

調査対象薬	該当患者数
サラゾスルファピリジン	382
メサラジン	144
クロザピン	1
チクロピジン	980
チアマゾール	456
クロロプロマジン	175
プロピルチオウラシル	138
ミアンセリン	141

表2 急性腎不全の調査対象者

調査対象期間：1996年1月1日～2012年2月29日

調査対象患者：期間内に以下に示す8種類の薬剤を服用した全ての患者
（調査対象薬を複数種類服用している患者は、それぞれカウントした）

調査対象薬	該当患者数
アミカシン	533
ゲンタマイシン	91
テイコプラニン	256
バラシクロビル	911
シスプラチン	705
エナラプリル	1,922
エダラボン	323
バンコマイシン	352

表3 最終的に抽出された疑い症例

ID	Gender	age	ANC(μ L)	PLT ($10^4/\mu$ L)	Hb (g/dL)	Suspected drugs	Period *1	Period *2
1	male	51	0	41.7	15.8	MMI	76	0
2	female	49	455	21.3	11.3	PTU	11	0
3	female	34	322	24.3	11.5	MMI	25	0
4	female	73	140	33.6	9.3	Ticlopidine	47	7
5	female	23	9	38.4	9.9	SASP	20	-10

*1 初回投与日～イベント発症日の期間（日）

*2 最終投与日～イベント発症日の期間（日）

表4 無顆粒球症患者検索式の評価

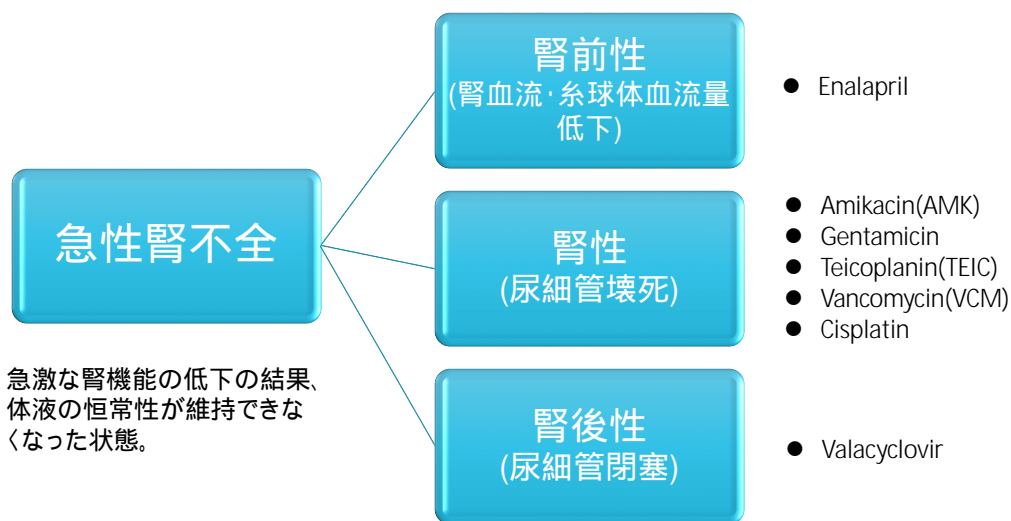
確定診断	副作用あり	副作用なし	合計
検索式陽性	5	0	5
検索式陰性	2	2,249	2,251
合計	7	2,249	2,256

表5 急性腎不全検索式の評価

被疑薬	母数(人)	アルゴリズム該当患者 (人)
アミカシン	533	4
テイコプラニン	256	8
バンコマイシン	352	14
エダラボン	323	4
エナラプリル	1,922	29
ゲンタマイシン	91	3
シスプラチン	705	28
パラシクロビル	911	5
合計	5,093	95

延べ件数

急性腎不全



Edaravone: 機序不明

(参考) 日本腎臓学会 http://www.jsn.or.jp/jsn_new/iryuu/kaiin/free/primers/pdf/44_2.pdf
日本腎臓病薬物療法学会 <http://jsnp.kenkyukai.jp/images/sys%5Cinformation%5C20120919212835-D617EAAD252A36C8DBA66DD4873987F47493AF7AB9E3EFC940CD25410036235E.pdf>
重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎不全 <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0706010.pdf>

図3 急性腎不全の分類