

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特性に関する検討：

医療情報データベース解析におけるバイアスへの対応に関する検討

担当責任者 池田 俊也 国際医療福祉大学薬学部 教授

研究要旨

背景：病院由来の診療データを用いた薬剤疫学研究においては、同一医療機関において把握できた有害事象に限られる分析となることから、有害事象割合が過小評価され、分析結果に何らかのバイアスを与える可能性が考えられる。

目的：脂質代謝異常の診断（疑いを含む）を受けた人を対象に、スタチン系薬剤並びスタチン系薬剤非服用者における糖尿病発症を 1 例として取り上げ、スタチン処方と糖尿病発症が同じ医療機関で特定される場合と、異なる医療機関で特定される場合を比較する。

方法：日本医療データセンター（Japan Medical Data Center、JMDC）が保有するレセプトデータベースを用い、スタチン系薬剤服用群と非服用群における糖尿病発症割合を、同じ医療機関で特定される場合と異なる医療機関で特定される場合とで算出した。

結果：スタチン系薬剤服用群 56456 名中、糖尿病発症者が 1786 名であった。そのうちスタチン処方と糖尿病発症が同じ医療機関で特定された人が 1202 名であった。一方、高脂血症の診断のあるスタチン系薬剤非服用群 61502 名では糖尿病発症者は 2702 名であった。そのうち脂質代謝異常症の診断と糖尿病発症が同じ医療機関である人は 1810 名であった。

結論：スタチン服用、スタチン非服用者における糖尿病発症率は、同一医療機関において把握できるものは約 2/3 に留まった。しかしリスク比(RR)の値については、病院データベースと同様の条件すなわち同一医療機関に限定した解析においても、保険者ベースのレセプトデータとほぼ同様の結果が得られた。

研究協力者

新田明美 公益財団法人 医療科学研究所

A．研究目的

近年、診療報酬請求書に基づいたデータ（以下レセプトデータ）を使用した医薬品の安全性評価

を行う薬剤疫学研究が盛んに実施されている。しかし、分野を問わず疫学研究で問題になるのは、一定方向に偏った系統的誤差（バイアス）をいかにコントロールするかである。

バイアスは対象者の選択、アウトカム等々の情報測定方法、交絡によって生じ、研究結果に影響を及ぼす現象である。交絡以外のバイアスは、統計手法では対処不可能であることから、交絡以外のバイアスに関しては、研究を計画する段階でコントロールしていくことが、疫学研究を実施していく上で非常に重要である。

レセプト病名をはじめとするレセプト情報は、医療資源消費については妥当な情報を得ることができるが、真の病態などを必ずしも的確に反映していないと考えられ、分析結果に何らかのバイアスを与える可能性が考えられる。しかし、これまでレセプト情報等の妥当性について十分に研究は行われてきていない。前年度の研究では、抗精神病薬服用と糖尿病発症の関連を 1 例として取り上げ、アウトカムである糖尿病発症の判定基準 3 通り設定（ ① 疑い病名を含んだ診断 ② 診断名のみ ③ 診断名 + 1 剤以上の糖尿病治療薬の服用あるいは使用）して、結果に相違を生じるかについて検討を実施した。今年度は、脂質代謝異常診断を受けている人を対象に、スタチン系薬剤服用群、スタチン系薬剤非服用群と糖尿病発症との関連を 1 例として取りあげ、レセプトデータベースで解析した場合と、院内データベースで解析した場合を想定し、データベースの違いが、どのように結果に影響するのかを調べた。

B. 研究方法

1. データベース

本研究では日本医療データセンター（Japan Medical Data Center、JMDC）が保有する健康保険組合の診療報酬明細書データ（レセプトデータ）を用いた。本データベースの特徴は、性別、氏名など個人識別情報をハッシュ化、匿名化名寄せシステムを構築してデータベース化し、またレセプト上では標準化されていない各医療機関で異なる傷病名（方言傷病名）を自動標準化していること。健康保険組合加入者の薬剤、医科レセプト情報等が時系列に把握可能であり、何れの医療機関を受診しても追跡可能であることが挙げられ、医薬品医療機器総合機構等の規制当局の安全対策、産業界、アカデミア等で幅広く利用されているデータベースである。¹

2. 対象者

母集団対象者は、2005 年 4 月から 2014 年 3 月までの間に JMDC のデータベースに登録されている脂質代謝異常の診断があり、かつ Index 月の時点で 20 歳以上とした。

3. 解析対象者

スタチン系薬剤処方群の組み入れ条件

データ収集期間内に 1 回以上スタチン投与を受けている人のうち以下の条件に該当する人とした。

・ 過去 6 ヶ月スタチンの処方がないこと

過去 6 ヶ月から Index 月まで糖尿病治療薬に処方がないこと

スタチン系薬剤非処方群への組み入れ条件

・ スタチン以外の脂質代謝異常症治療薬を 1 剤以上服用していること

・過去スタチン及びスタチン以外の脂質代謝異常症治療薬処方がないこと

かつ過去6ヶ月+Index月で糖尿病治療薬に処方なし、脂質代謝異常症治療薬の疑い病名を含む診断名があること

・Index月も含めた1年間に2回以上の脂質検査があること

・過去6ヶ月とIndex月で糖尿病治療薬の処方がない人

4. アウトカムの定義

アウトカムは糖尿病発症とし、糖尿病の診断名と糖尿病治療薬を1剤以上服用あるいは使用している場合とした。

5.スタチン薬剤、非スタチン薬剤、糖尿病診断名、糖尿病治療薬、脂質検査の定義（詳細は「表1.薬剤のリストを参照」）

➤ スタチン系薬剤の定義

WHOの医薬品統計法共同研究センターが制定した解剖治療化学分類法（Anatomical Therapeutic Chemical Classification System、ATC）に基づき、ATC小分類でC10A1に該当する薬剤とした。

➤ 非スタチン系薬剤の定義

ATC小分類でC10A2、C10A3、C10A9、C10B、VX03に該当する薬剤とした。

➤ 脂質代謝異常症診断の定義

国際疾病分類第10版（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems、ICD-10）コード

E78、純型高コレステロール血症に該当する人とした。

➤ 糖尿病診断の定義

標準病名として糖尿病、インスリン抵抗性糖尿病、2型糖尿病標準病名、安定型糖尿病の診断ある人（ICD-10 E11-E14に該当）とした。

➤ 糖尿病治療薬の定義

ATC小分類でA10C~A10Sに該当する薬剤を1剤以上服用、使用している人とした。

➤ 脂質検査の定義

遊離コレステロール、High Density Lipoprotein（**HDL**）、Low Density Lipoprotein（LDL）、コレステロール分画、トリグリセライドのいずれかの検査を2回以上受けている人とした。

6. 解析方法

スタチン服用者に対し、同一医療機関における糖尿病発症率（%）と異なる医療機関における糖尿病発症率（%）を算出した。また、スタチン非服用者に対しても同一医療機関における糖尿病発症率（%）と異なる医療機関における糖尿病発症率（%）を算出した。

なお、基本特性として、年齢、性別を算出した。解析は統計ソフト、SAS9.3(SAS Institute Inc.)で実施した。

7. 倫理面に関する配慮

データは連結不可能匿名化情報を用いており、ハードディスクで提供を受け、鍵のかか

るロッカーに保管するなど、データの管理には万全の配慮を行った。

C. 結果

スタチン系薬剤服用群は、56456名（初回投与平均年齢:51.6歳 男性:53.6%）糖尿病発症者が1786名であった。そのうち同一医療機関で発症していたのが1202名、異なる医療機関のみで把握できたのが586名であった。同一医療機関における糖尿病発症率は2.13%（ $1202 / 56456 \times 100$ ）、異なる医療機関も含めた糖尿病発症率は3.16%（ $1786 / 56456 \times 100$ ）となった。

さらに、非スタチン系薬剤非服用群は、72076名のうち非スタチン系薬剤を服用しているが、脂質代謝異常の診断がついていない人10574名を除外後、最終解析対象者は61502名（初回診断平均年齢48.5歳 男性:53.6%）糖尿病発症者は2702名であった。スタチン系薬剤非服用群において、同一医療機関で発症していたのは1810名、異なる医療機関のみで把握できたのが892名とであった。同一医療機関における糖尿病発症率は2.94%（ $1810 / 61502 \times 100$ ）、異なる医療機関も含めた糖尿病発症率は4.39%（ $2702 / 61502 \times 100$ ）であった。

なお、スタチン系薬剤非服用群において、フィブрат系薬剤等非スタチン系薬剤を服用している人のみに絞って糖尿病発症割合を算出した場合、非スタチン系薬剤を服用している人が14114名で、そのうち糖尿病発症者は469名であった。同一医療機関における糖尿病発症者が273名であり、異なる医療機関のみで把握できた糖尿病発症者は196名であった。

D. 考察

本研究において、スタチン系薬剤服用群、スタチン系薬剤非服用群ともに、異なる病院で特定された糖尿病発症割合は、同一病院で把握された割合と比べ約1/2倍であった。すなわち、スタチン服用、スタチン非服用者における糖尿病発症割合は、同一医療機関において把握できるものは約2/3に留まった。

今回は各群のフォローアップ期間などは検討しておらずあくまでも参考値ではあるが、保険者から収集したレセプトデータベースによる分析（すなわち異なる病院での糖尿病発症の把握も含めた場合）でのスタチン系薬剤服用における糖尿病発症のRRは $2.13/2.94=0.723$ 、病院データベースと同様の条件（すなわち同一医療機関に限定した場合）でのRRは $3.16/4.39=0.720$ と、ほぼ同じ結果となった。

スタチン服用と糖尿病発症に関する先行研究によると、レセプトデータあるいは薬剤、診断レコードリンケージをされたデータベースを用いた研究に比べ、病院データベースで実施された研究では、糖尿病発症リスク比が高く算出される傾向にあった。（レセプトデータあるいは薬剤、診断レコードリンケージされたデータベースにおける糖尿病のハザード比(HR)=1.1-1.4、病院データベースにおける糖尿病のHR=1.67(補正後)²⁾⁶⁾であった。本研究は先行研究とは異なり、病院データベースと同様の条件すなわち同一医療機関に限定した解析においても、保険者ベースのレセプトデータとほぼ同様の結果が得られた。今後、両群のフォローアップ期間を調整し比較するなど、より詳しい分析を行う必要がある。

E. 結論

スタチン系薬剤と糖尿病リスク発症との関連を一例に、データベースの違いによるアウトカム発症リスクを調べたところ、異なる医療機関での糖尿病発症が把握できない病院データベースを用いたとしても、保険者ベースのレセプトデータとほぼ同じ結果が得られた。しかし、医薬品安全評価に関する薬剤疫学研究を実施する際、研究テーマの特性、具体的には、曝露群となる薬剤とアウトカム(有害事象、疾病等)の特性を考慮した上で、データベースの選択を実施していくことが重要であると考えられることから、今後、本データについてより詳細な分析を行うとともに、さらに他の薬剤およびアウトカムにおける検討も行う必要がある。

F. 引用文献

1. 木村友美ほか . 日本で薬剤疫学研究に利用可能なデータベース . 薬剤疫学. 2012 ; 17 (2) :135-144.
2. Wang KL et al. Risk of New-Onset Diabetes Mellitus Versus Reaction in Cardiovascular Events With Statin Therapy. The American Journal of Cardiology. 2014;113(4):631-636.
3. Carter AA et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins : population based study. British Medical Journal. 2013;346:1-11.
4. Zaharan NL et al. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. British Journal of Clinical Pharmacology. 2012;75(4):1118-1124.
5. Wang KL et al. Statins, Risk of Diabetes, and Implications on Outcomes in the General Population. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(14):1211-1238.
6. van de Woestijne AP et al. Effect of statin therapy on incident type 2 diabetes mellitus in patients with clinically manifest vascular disease. The American Journal of Cardiology. 2015;115(4):441-446.

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 . 薬剤のリスト

スタチン系薬剤

プラバスタチンナトリウム
シンバスタチン
フルバスタチンナトリウム
アトルバスタチンカルシウム
ビタバスタチンナトリウム
ロスバスタチンカルシウム

非スタチン系薬剤のリスト

コレステラミン
コレステミド
エゼチミブ
プロブコール
ベザフィブラート
フェノフィブラート
クロフィブラート
クリノフィブラート
トコフェロールニコチン酸エステル
ニセリトロール
ニコモール
イコサペント酸エチル
ソイステロール
ガンマオリザノール
デキストラン硫酸エステルナトリウムイオウ 18
エラスターゼ