

## 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の特性を最大限に活かす要件の明確化

担当責任者 佐藤嗣道 東京理科大学薬学部 講師

**研究要旨：**医療情報データベースの特性を活かして入院患者を対象とする薬剤疫学研究を行うための要件を明らかにするため、入院中に多い薬剤と病名を明らかにするとともに、検査値をアウトカムの指標とする症例対照分析により、コホート研究の対象とすべき薬剤のスクリーニングが可能かを検討した。

**研究方法：**浜松医科大学医学部附属病院の診療情報データベースを利用して、2013年に入院した患者について、入院中の各薬剤の使用数と病名別の患者数を算出した。また、血清クレアチニン（Cr）値を腎障害の指標とした症例対照分析を行い、各薬剤についてオッズ比を求めた。

**結果：**入院患者に特徴的な薬剤として、下剤、抗菌薬、睡眠薬/抗不安薬、鎮痛薬、麻酔薬、抗凝固薬、止血薬などが多く使用されていた。病名については、入院後に発生する例が多いと思われる疾患（便秘、貧血、不眠症、播種性血管内凝固症候群など）が見出された。Cr値を腎障害の指標とした症例対照分析では、入院時にCr値が正常であった3,691人のコホートを特定し、入院中に腎障害（Cr 1.50mg/dl）が発生したケース88人と残り3,603人をコントロールとした各薬剤の粗オッズ比および性・年齢・基礎疾患で調整したオッズ比が算出された。

**まとめ：**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。

### 研究協力者

北條春輝 東京理科大学薬学部 5年生  
高橋悠一 東京理科大学薬学部 4年生

### A. 研究目的

医薬品等の市販後安全対策のために、病院の医療情報データベースを活用して薬剤疫学研究を行うことが期待されている。病院の医療情報データベースには、検査値が利用できる、カル

テ情報に容易にアクセスできる、データのバリデーションが行えるなど、レセプトデータベースにはない利点がある。しかし、一方で、他の医療機関で処方された薬や他の医療機関で診断された疾患に関する情報が得られないというデメリットも存在する。このデメリットを回避する方法の一つの方法は、対象を入院患者に限定することである。

本研究は、病院の医療情報データベースの利

点を最大限に活かした薬剤疫学研究を実施するための要件の明確化について検討することを目的とする。平成 26 年度は、対象を入院患者に限定した薬剤疫学研究を行うための要件を明らかにするため、以下の 2 つの点について検討した。

#### 1) 入院中に多い薬剤と病名

入院患者において、どのような薬剤を使用している患者（曝露）が多いのか、また、入院中にどのような疾患の発生（アウトカム）が多いのかを明らかにする。

#### 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

入院患者を対象に、血清クレアチニン（Cr）値を腎障害の指標とするコホート内の症例対照分析を試行し、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かを検討する。

### B. 研究方法

浜松医科大学医学部附属病院（以下、浜松医大病院）の医療情報データベースから、臨床研究情報検索システム D\*D を用いてデータを抽出した。浜松医大病院（613 床）に 2013 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の 1 年間に入院した患者（10,038 人）を対象とした。

#### 1) 入院中に多い薬剤と病名

2013 年の全入院患者（10,038 人）について、入院中に投与された薬剤を薬価基準収載医薬品コードの左 7 桁（成分名、投与経路別）で分類し、各薬剤の使用患者数を求めた。同様に、入院中の病名を国際疾病分類第 10 版（ICD-10）の細分類コードをもとに分類した。

#### 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

2013 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日に Cr の検査を受けた入院患者および外来患者のうち、2013 年に入院し入院中に Cr の検査を受けた患者を特定した。このうち、入院後最初の Cr が施設正常値上限（1.17mg/dl）以下であった患者からなるコホートを特定した。このコホート内で腎障害をアウトカムとする症例対照分析を行った。腎障害の病名の正確さが不明確なため、腎障害を Cr 1.50mg/dl で定義し、入院中に腎障害を起こしたケースを特定し、ケース以外をコントロールとした。入院中に使用された各薬剤について腎障害発生の粗オッズ比を求めた。また、ケースにおいて入院中の使用者数の多い上位 20 薬剤について、性・年齢・基礎疾患を共変量とし、ロジスティック回帰モデルを用いて調整オッズ比を算出した。解析には SAS ver 9.4 を用いた。

### 倫理的配慮

本研究は、浜松医科大学の「医の倫理委員会」、および東京理科大学の「臨床研究に係る倫理審査委員会」の審査を受け、承認を得た。解析のためデータを浜松医大の外（東京理科大学薬学部）に持ち出す場合には、個人情報を含まない集計データおよび各患者に新たに研究用の番号を付して個人情報を削除した（対応表を残さず連結不可能匿名化した）データのみを持ち出した。

### C. 研究結果

#### 1) 入院中に多い薬剤と病名

入院患者で多く使用されていた薬剤は、輸液等を除くと、解熱鎮痛消炎薬（ロキソプロフェン、アセトアミノフェン、ジクロフェナクなど）

下剤(センノシドなど)、抗菌薬(セファゾリン、セフジニルなど)、消化性潰瘍治療薬(レバピミド、ファモチジン、ランソプラゾールなど)、睡眠薬/抗不安薬(ゾルピデム、プロチゾラムなど)、鎮痛薬(ペンタゾシンなど)、抗アレルギー薬(ヒドロキシジンなど)、麻酔薬(リドカインなど)、抗凝固薬(ワルファリンなど)、降圧薬(アムロジピン)、止血薬(トラネキサム酸、カルバゾクロムなど)、利尿薬(フロセミドなど)などであった。表 1 に、患者数の多かった上位 20 薬剤(輸液等を除く)を示す。

病名については、糖尿病、便秘、高血圧、心不全、逆流性食道炎、静脈炎、貧血、不眠症、胃潰瘍などが多かった。表 2 に、患者数の多かった上位 20 病名を示す。

## 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

2013 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日に Cr の検査を受けた入院患者および外来患者は 23,907 人で、このうち 2013 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の間に入院し入院後最初の Cr 値が施設正常値上限(1.17mg/dl)以下であった患者(研究コホート)は 3,691 人であった。このコホート内で入院中に腎障害(Cr 1.50mg/dl)が発生したケースは 88 人で、残りの 3,603 人をコントロールとした(図 1)。

表 3 に、ケースにおいて入院中の使用者数の多い上位 20 薬剤についてのオッズ比を示す。粗オッズ比が 1 より大きかったものは 16 薬剤、1 より小さかったものは 4 薬剤であった。調整オッズ比についても同様であった。調整オッズ比の 95%信頼区間の下限が 1 を超えたものは、16 薬剤中 11 薬剤であった。11 薬剤のうち、添付文書上に腎炎や腎不全などの副作用の記載があ

ったものは 6 薬剤で、残りの 5 薬剤については記載がなかった。95%信頼区間の下限が 1 より小さい 9 薬剤(調整オッズ比が 1 より小さい 4 薬剤を含む)のうち、4 薬剤については添付文書上に副作用の記載があった。また、20 薬剤のうち、16 薬剤については調整によりオッズ比が 1 に近づいた。

## D. 考察

本研究では、対象を入院患者に限定した薬剤疫学研究を行うための要件を検討するため、入院患者における曝露(薬剤使用)とアウトカム(疾患/有害事象の発生)について検討するとともに、Cr 値を腎障害の指標とした症例対照分析を試行した。

### 1) 入院中に多い薬剤と病名

今回の結果から、入院患者に特徴的な薬剤として、下剤、抗菌薬、睡眠薬/抗不安薬、鎮痛薬、麻酔薬、抗凝固薬、止血薬などが多く使用されていた。また、入院患者に多かった病名には、入院前に発生していた例が多いと思われる慢性の疾患(糖尿病など)とともに、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)が見出された。今回の結果は、一病院におけるデータであり、とくに個別の薬剤の使用者数については病院ごとに採用医薬品が異なることなどから、結果を一般化することには慎重でなければならないが、入院患者に多い薬剤と病名のおよその傾向が明らかになった。

しかし、入院患者を対象としたコホート研究を、病院の医療情報データベースの利点を活かして実施するためには、今後さらに次の点を検討することが必要である。

薬剤の新規使用者(new users)の特定

薬の使用を曝露とする薬剤疫学研究では、いわゆる survivor bias を避けるため、通常、当該薬剤の新規開始者 (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を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。

#### 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 1.50mg/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：

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。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

の交絡因子が存在する可能性が否定できない。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。95%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際には、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

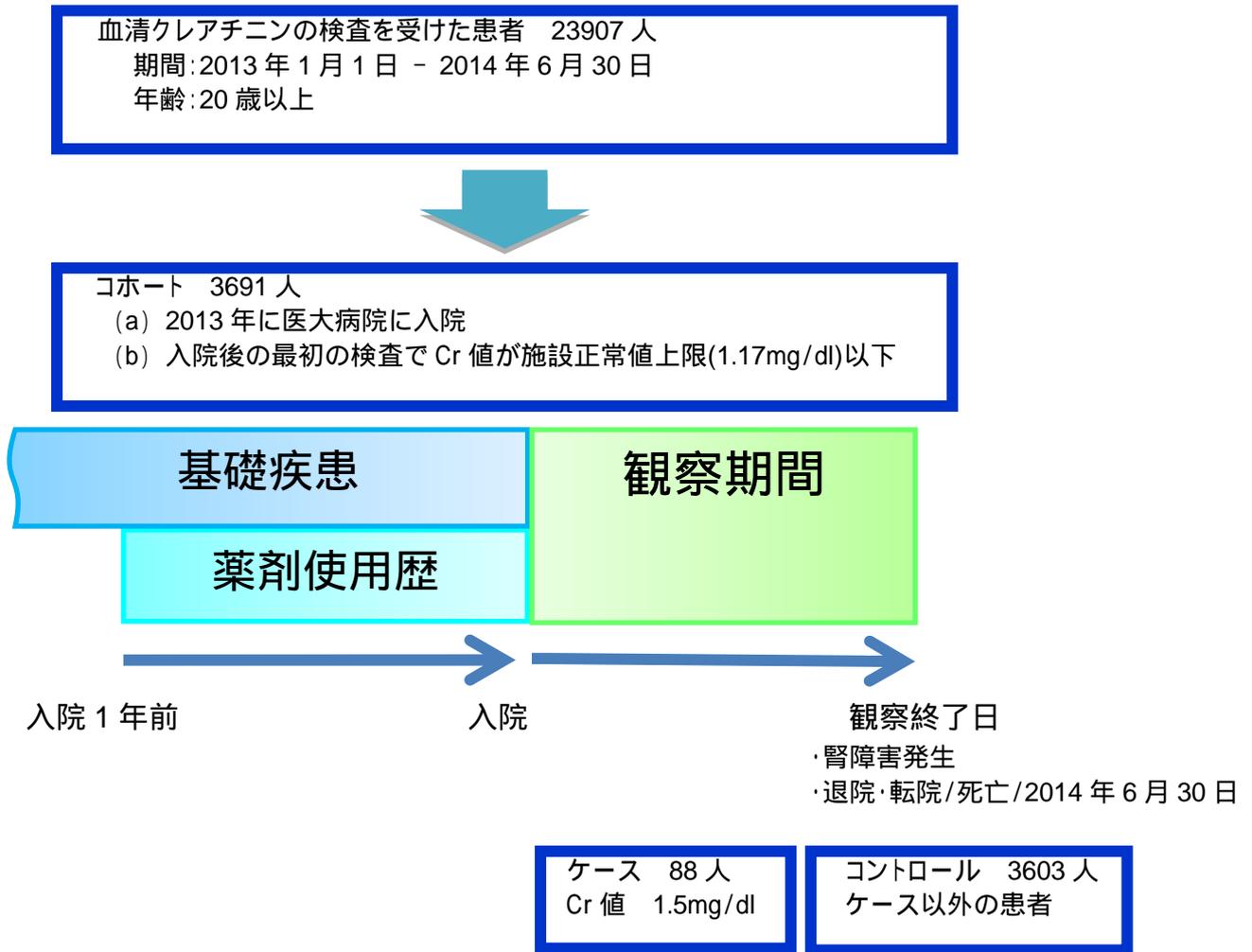


図 1. 研究コホートの特定とケースの特定

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 <sup>#</sup>
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)
プロチゾラム	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