

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「 $\times$ 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 $\times \times$ 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 $\times \times$ 結果 $< 250$ ということがあった」とすることにより、「 $\times$ の初回投与以前は $\times \times$ 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あり、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)	
cefcape	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
アピキサバン	エリキューズ	15	7	6	6