

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 大江和彦 東京大学医学部附属病院 企画情報運営部 教授

研究要旨：本研究では、ニューキノロン抗菌薬とセファロスポリン系薬剤投与患者において腱障害の発生頻度の分析を行う。また、入院患者における抗凝固薬処方状況、持参薬併用の分析可能性について検討を行う。**研究方法：**医療情報データベース基盤整備事業のデータベース MID-NET の DB を用いて、腱障害の発生頻度調査は 2009 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日の受診または入院中患者、抗凝固薬処方調査は 2011 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日の入院中患者を対象としてクライテリアを満たす患者を抽出し解析した。**結果：**ニューキノロン系抗菌薬と腱障害の関連については、入院・外来受診した患者は、263,218 名でそのうちニューキノロン系は 18,625 名、セファロスポリン系は 38,979 名が処方されていた。このうち、腱障害の発現人数はそれぞれ 7 名、11 名であり、発現率は単純計算では 1000 人あたりそれぞれ 0.38、0.28 であり、有意差は認められなかった。抗凝固薬注射薬のフォンダパリヌクスおよびエノキサパリン、経口のエドキサバンの処方患者はいずれも過去 6 ヶ月間の処方歴がなかった。**まとめ：**腱障害のような、大学病院でない医療機関を受診する可能性が比較的高い疾患においては、そのことも考慮した上で、特定の病態の存在を効率よく検出するためのアルゴリズムをその病態ごとに作成しその性能を評価しておくことが必要である。またより大規模なデータベースでの調査が必要である。

研究協力者

平松達雄 東京大学院医学系研究科特任助教
林 裕志 東京大学院医学系研究科公共健康
医学専攻専門職修士課程大学院生

A. 研究目的

ニューキノロン抗菌薬による腱障害はアメリカやオセアニアではよく知られており、添付文書などで注意喚起されている。しかし、国内では発現頻度は明らかとなっていなかった。平成 24 年度厚生労働科学研究班では、堀らにより医療データベースを使用した薬剤副作用の検出の

例としてニューキノロン抗菌薬による腱障害の発生頻度の分析が行われ、セファロスポリン系での発現頻度 0.013%ニューキノロン系での発現頻度 0.082%と有意に後者のほうが高いという結果が報告されている。本分担研究では、これを分担研究者が所属する病院においても同様の傾向があるかを医療情報データベース基盤整備事業のデータベース MID-NET を用いて解析する。

また医療データベースを使用したコホート研究や、入院中の正確な服用情報の把握が可能かに

ついて予備的検討を行うため、一例として入院前に処方されておらず入院中に処方を開始した患者を抽出することで入院期間中に処方された抗凝固薬に関する調査を行う。抗凝固薬を選択した理由は、入院中に薬を開始し、退院後も継続して服用する可能性が高い薬である、という理由である。

最後に、今後の研究の資料とするため、入院持参薬の服用管理状況について調査をまとめる。

B. 研究方法

1) ニューキノロン系抗菌薬と腱障害の関連

使用したデータソース：医療情報データベース基盤整備事業のデータベース MID-NET を使用し、東京大学医学部附属病院設置システムで調査を行った。

検索対象期間：2009年1月1日から2014年6月30日

検索対象患者および副作用発現症例の同定：

検索対象期間に当院に入院または外来受診し、かつ当院採用の経口または注射用ニューキノロン系抗菌薬(ルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン水和物、トスフロキサシントシル酸塩水和物、ロメフロキサシン塩酸塩、塩酸シプロフロキサシン、シプロフロキサシン、パズフロキサシンメシル酸塩、プルリフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、メシル酸ガレノキサシン水和物、シタフロキサシン水和物)および第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬(セフテラムピボキシル、セフィキシム、セフジニル、セフポドキシムプロキセチル、セフジトレンピボキシル、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物)の処方オーダがある患者のうち、薬剤の処方開始日から処方終了日の30日後までに腱障害の病名が登録された者を抽出した。処方

開始日以前90日以内に腱障害の病名が登録された患者は除外した。抗菌薬の処方の抽出は、YJコードの上位7桁で指定した。腱障害の病名は、病名テキスト(MID-NETにおいては標準傷病名のみ)に「腱断裂」、「腱炎」、または「腱周囲炎」を含むものを指定した。抽出された患者について、抗菌薬の処方および腱障害の病名登録を行った医師の診療科、病名登録日以前7日間の画像検査の実施を検索した。

2) 入院期間中に処方された抗凝固薬に関する調査

使用したデータソース：医療情報データベース基盤整備事業のデータベース MID-NET を使用し、東京大学医学部附属病院設置システムで調査を行った。

検索対象期間：2011年1月1日から2014年6月30日

検索対象者：検索対象期間に当院に入院期間中にワルファリンおよび当院採用の新規抗凝固薬(ダビガトラン、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバン、フォンダパリヌクス、エノキサパリン)の処方が実施された患者を抽出した。ワルファリンおよび新規抗凝固薬は、YJコードの上位7桁で指定し、処方実施情報から抽出した。過去6ヶ月(183日間)の処方歴は、実施情報および経口薬についてはオーダ情報を検索した。ただし過去6ヶ月の当院への通院歴は考慮しておらず、通院歴がないため処方歴がない患者も含まれる。集計はユニークID数で行った。

3) 入院患者に使用された持参薬についての検討可能性についての調査

持参薬の運用：東大病院では、持参薬の電子的な指示系統として、服薬指示システムが稼働し

ており、持参薬は本システムに入力される。しかしながら、服薬指示システムへの入力がある程度徹底され、正確になされているかの資料はない。また、医療者（看護師）への指示であるため、実際の患者服薬の有無は服薬実施システムとの突合が必要であるが、入院担当医の判断により全部または一部を患者管理下で服薬させる場合があり、全てを把握することには限界がある。

患者検索の実施可能性：

服薬指示システムに入力された薬剤のうち、当該薬が当院の採用薬剤である場合、当院のマスターに登録されたHOT9コードが付与されるため、検索は可能である。不採用の場合には薬剤名が手入力により登録され、表記が一定でないため、集計できない。

当院の持参薬の状況の調査方法

服薬指示システムに2012年から区分変更があったため、2012年1月1日から2014年6月30日までの当院の服薬指示システムに登録された持参薬を、成分別・使用日数の総和（人・日）別に集計した。

（倫理面への配慮）

東京大学医学系研究科倫理委員会に申請し、（番号10735、課題名「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多施設共同研究」）個別審査承認を受けた。

C. 研究結果

1) ニューキノロン系抗菌薬と腱障害の関連

対象期間において当院を入院または外来受診した患者は、263,218名であった。

表1に経口・注射ニューキノロン系抗菌薬および第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬の処方患者数と腱障害の発現人数を示す。経口ま

たは注射ニューキノロン系抗菌薬の処方が実施された患者は18,625名、第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬を処方された患者は38,979名であった。腱障害を発現した症例は、経口・注射ニューキノロン系抗菌薬の処方された患者は7名で、いずれもレブフロキサシン水和物の経口薬を処方された者であった。第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬を処方された患者では11名であった。

表2に抗菌薬の処方および腱障害の病名登録を行った医師の診療科、画像検査の実施及びオーダした医師の診療科を示す。抗菌薬の処方オーダを行った医師の診療科は全ての患者で確認できたが、腱障害の病名登録を実施した医師の診療科について、1名は「その他」として登録されていたため不明であった。腱障害の病名登録を実施した医師は、整形外科が経口・注射ニューキノロン系抗菌薬および第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬ともに整形外科の医師が最も多かったが、他の診療科の医師による登録も存在した。病名登録日以前7日間における画像診断の実施は、経口・注射ニューキノロン系抗菌薬で5名（うち病名登録日当日3名）、第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬で6名（うち病名登録日当日5名）であった。画像診断オーダを行った医師の診療科は、1名を除いて整形外科だった。この1名については抗菌薬を処方オーダした診療科の医師による画像診断オーダであったが、病名登録は整形外科の医師により行われた。

2) 入院期間中に処方された抗凝固薬に関する調査

対象期間における入院期間中のワルファリンおよび新規抗凝固薬の処方および過去6ヶ月間

に処方歴がない患者のユニーク ID 数を表 3 に表す。ダナパロイドは使用実績がなかった。注射薬のフォンダパリヌクスおよびエノキサパリン、経口のエドキサバンの処方患者はいずれも過去 6 ヶ月間の処方歴がなかった。

3) 入院患者に使用された持参薬についての検討可能性についての調査

当院採用薬剤の成分別・使用日数の総和の上位 20 薬剤を表 4 に示す。服薬実施システムに入力された薬剤のうち、HOT9 コードが付与された薬剤の使用日数の総和は、3,509,075 人・日であり、一方集計に反映できなかった手入力の薬剤は 115,696 人・日（全体の 3.2%）であった。手入力の薬剤のうち、使用日数の総和が最大であった薬剤は 6085 人・日（キシロカインビスカス 2%）であり、頻度の高い薬剤の順位に影響は少ないと考えられる。

D. 考察

1) 腱障害発現人数は病名で見る限り決して多くなかったが、外来を含め抗菌剤の投与を受ける診療科が整形外科以外である場合に、筋骨格系の傷病名である「腱断裂」、「腱炎」、または「腱周囲炎」のうち「腱炎」、または「腱周囲炎」では自覚症状が軽微である場合には、整形外科以外では傷病名を登録しない可能性がある。また、これらの傷病を検知するアルゴリズムとしては、病名の存在以外に、自覚症状を和らげる医薬品の処方なども検討する必要がある。さらにこうした整形外科的疾患は処方病院ではなく別の医療機関を受診する可能性も高い。いずれにせよ、特定の病態の存在を効率よく検出するためのアルゴリズムをその病態ごとに作成しその性能を評価しておくことが必要である。こうした手法は Mini-Sentinel プロジェクト以外にも米国

eMERGE プロジェクトなどで Phenotyping アルゴリズム開発として盛んに実施されており、これを効率よく開発する手法の研究も必要であろう。

一方、腱障害の発現人数はそれぞれ 7 名、11 名であり、発現率は単純計算では 1000 人あたりそれぞれ 0.38、0.28 であり、フィッシャーの正確確率検定では有意差は認められなかった。

2) 新規処方的人数的にはそれなりにあり、リクシアナ、アリクストラ、クレキサンについては、対象期間において初めて処方が開始された患者割合が 100%であったが、真に新規投与を受けた患者であるかについて、検討が必要である。

3) 持参薬については、服薬指示システムデータの精度が不明であり、体系的な評価をした上でないと、データの利用は慎重である必要があらう。

E. 結論

ニューキノロン系抗菌薬と腱障害の関連については、入院・外来受診した患者は、263,218 名でそのうちニューキノロン系は 18,625 名、セファロsporin系は 38,979 名が処方されていた。このうち、腱障害の発現人数はそれぞれ 7 名、11 名であり、発現率は単純計算では 1000 人あたりそれぞれ 0.38、0.28 であった。また腱障害の病名診断を整形外科で登録していたケースはそれぞれ 5、4 名であった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

現時点ではない。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

現時点ではない。

表1 抗菌薬の処方人数及び腱障害発現人数（ユニークID数）

薬剤名 一般名（先発商品名）	処方人数	腱障害発現人数
ニューキノロン系		
ノルフロキサシン（バクシダール）	0	0
オフロキサシン（タリビッド）	0	0
塩酸シプロフロキサシン（シプロキサン）	729	0
トスフロキサシントシル酸塩水和物（オゼックス、トスキサシン）	600	0
レボフロキサシン水和物（クラビット）	16,585	7
ブルリフロキサシン（スオード）	0	0
モキシフロキサシン塩酸塩（アベロックス）	155	0
メシル酸ガレノキサシン水和物（ジェニナック）	1,370	0
シタフロキサシン水和物（グレースビット）	12	0
シプロフロキサシン（シプロキサン注）	620	0
バズフロキサシンメシル酸塩（パシル点滴静注）	104	0
レボフロキサシン水和物（クラビット点滴静注）	425	0
合計	18,625	7
セファロスポリン系		
セフィキシム（セフспанカプセル）	15	0
セフテラムピボキシル（トミロン）	64	0
セフボドキシムプロキセチル（パナン）	764	0
セフジニル（セフゾン）	5,055	3
セフジトレンピボキシル（メイアクト）	9,507	2
セフカベンピボキシル塩酸塩水和物（フロモックス）	27,212	6
合計	38,979	11

表2 腱障害発現患者における抗菌薬の処方、病名登録および画像診断の状況

	ニューキノロン系 7名	第三代セファロスポリン系 11名		
抗菌薬の処方診療科	内分泌科	2	皮膚科	3
	消化器内科	1	耳鼻咽喉科	2
	神経内科	1	整形外科	1
	人工臓器移植外科	1	呼吸器科	1
	整形外科	1	神経内科	1
	皮膚科	1	泌尿器科	1
			眼科	1
病名登録診療科			心臓血管外科	1
	整形外科	5	整形外科	4
	内分泌科	1	耳鼻咽喉科	2
	人工臓器移植外科	1	リハビリテーション科	1
			循環器科	1
			神経内科	1
			大腸・肛門外科	1
画像診断オーダ			その他	1
	あり	5	あり	6
	(ありの中で)		(ありの中で)	
	病名登録日当日	3	病名登録日当日	5
	整形外科	4	整形外科	6
	神経内科	1		

表 3

薬剤名 一般名 (先発商品名)	処方人数(A)	過去 6 ヶ月に 処方歴なし(B)	新規処方の割 合 (B/A, %)
ワルファリン	4,133	2,946	71
ダビガトラン (プラザキサ)	250	163	65
エドキサバン (リクシアナ)	386	386	100
リバーロキサバン (イグザレルト)	188	113	60
アピキサバン (エリキユース)	24	17	71
フォンダパリヌクス (アリクスト ラ)	1,375	1,375	100
エノキサパリン (クレキサン)	277	277	100
ダナパロイド (オルガラン)	0	0	-

表 4 当院持参薬成分別・使用日数の総和 上位 20 薬剤

一般名	使用日数の総和(人・日)
アムロジピンベシル酸塩	89,938
酸化マグネシウム	87,075
ロキソプロフェンナトリウム水和物	67,431
ランソプラゾール	67,099
アスピリン	62,831
プロチゾラム	57,695
アセトアミノフェン	52,974
センノシド	50,634
レバミピド	49,924
ゾルピデム酒石酸塩	49,665
メコバラミン	49,416
ウルソデオキシコール酸	44,861
フロセミド	42,426
エチゾラム	41,321
ファモチジン	40,777
ニフェジピン	39,430
ピコスルファートナトリウム水和物	35,942
ラベプラゾールナトリウム	35,798
ロスバスタチンカルシウム	35,732
アロプリノール	34,817