

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業))
総括研究報告書

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する臨床決断支援システムの開発に関する研究

研究代表者 森本 剛 兵庫医科大学 医学部 教授

研究要旨

本研究は、電子カルテやオーダーリングシステムから得られる患者の個別データのみならず、既に報告されている診療ガイドラインと患者背景や治療を組み合わせることで、個別の患者に最も適切な薬物治療をガイドする臨床決断支援システムを開発し、これまでの研究と同様に、プロセスのみならず患者アウトカムを評価しようとするものである。

平成29年度は、前年度に作成した「薬物療法支援ガイド」及び「診療プロセスガイド」を臨床決断支援システムに導入し、島根県立中央病院の電子カルテシステムに実装した。本研究で実装された「薬物療法支援ガイド」は、腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能及び添付文書に基づく検査の推奨機能であり、「診療プロセスガイド」は、多くの診療科が関わり、推奨が浸透しにくいと考えられるステロイド性骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療及び検査の推奨機能である。臨床決断支援システムの導入と同時に、すべての外来患者を対象に前向きコホート研究を実施している。臨床決断支援システムをバックグラウンドで稼働させながら、潜在的な臨床決断支援の機会及び内容を記録しており、また、対象患者の背景や臨床検査値の変化、潜在的有害事象についても記録している。

患者の腎機能に基づいた薬剤投与量のガイドや、添付文書に記載されていないながら日常診療では確実に遵守することが困難な薬物治療において、電子カルテシステムが適切にガイドすることで、適切な処方頻度を増やし、不要な疑義照会を減らすといったプロセスを改善することが期待される。また、骨粗鬆症のように多くの診療科が関わるような疾患について、臨床決断支援システムを用いて、適切かつタイムリーにガイドラインに基づいた医療を提供することで、同様に診療プロセスを改善することが期待される。そして、これらの診療プロセスを改善することで、最終的には薬剤性有害事象などの患者アウトカムが改善されることが期待できる。

研究分担者

作間 未織

(兵庫医科大学 医学部 講師)

太田 好紀

(兵庫医科大学 医学部 講師)

松本 知沙

(兵庫医科大学 医学部 助教)

中村 嗣

(島根県立中央病院 部長)

園山 智宏

(島根県立中央病院 副科長)

Study (JADE Study) シリーズを実施し、例えば成人では、薬剤性有害事象は 100 入院患者あたり 29 件、1000 患者日あたり 17 件発生しており、多くの入院患者が何らかの薬剤性有害事象を経験していることを明らかにした (Morimoto T. J Gen Intern Med 2011)。更に、患者背景による薬剤性有害事象の発生頻度の予測 (Sakuma M. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012) や薬剤性有害事象のハイリスク薬剤の同定 (Sakuma M. J Patient Saf 2015) にも成功しており、これらの臨床疫学データを日常診療に活かす政策的臨床研究が喫緊の課題である。

本研究は、電子カルテやオーダーリングシステムから得られる患者の個別データのみならず、既に報告されている診療ガイドラインと患者背景や治療とを

A. 研究目的

薬剤性有害事象は、医療行為による有害事象のうち最も頻度が高いことが報告されている (Leape LL. N Engl J Med 1991)。我々は薬剤性有害事象の多施設前向きコホート研究 Japan Adverse Drug Event

組み合わせることで、個別の患者に最も適切な薬物治療をガイドする臨床決断支援システムを開発し、これまでの研究と同様にプロセスのみならず患者アウトカムを評価しようとするものである。また、プロセスとしてのオーダーされた薬剤の種類や用量を評価するだけでなく、これまで研究代表者が実施してきた薬剤性有害事象研究の方法論に基づき、薬剤性有害事象や入院期間、死亡率などのアウトカムについても評価しようとする実証的な研究である。さらに、臨床決断支援システムの導入前後のデータを用いて、臨床決断支援システムの費用効果性を評価することも目標とする。

B. 研究方法

3年間の研究期間に

- 1) 薬物療法支援ガイドの開発
- 2) 診療プロセスガイドの作成
- 3) 臨床決断支援システムの開発
- 4) コホート研究での検証
- 5) システムの受け入れ度や費用効果性の分析を行う。

平成29年度は3) 臨床決断支援システムの開発及び4) コホート研究での検証を開始した。

3) 臨床決断支援システムの開発

前年度に作成された薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを元に、島根県立中央病院の電子カルテシステムに導入することで効果が期待される推奨機能やガイドを設計開発し、電子カルテシステムに実装した。コホート研究を実施し、潜在的なガイド機会や対照となるデータを取得するため、1年間はバックグラウンドで稼働させ、実際の電子カルテシステム画面には表示されない。

4) コホート研究での検証

導入後より、すべての外来患者を対象に前向きコホート研究を開始した。研究期間は臨床決断支援システムが実装された後の24ヶ月であり、バックグラウンドで稼働される期間12ヶ月（対照期間）と、実際に推奨画面が表示される期間12ヶ月（実装期間）に分かれる。

主要評価項目は、推奨医療（薬剤・検査）及び推奨診療ガイドラインの利用であり、副次評価項目は適正処方数、疑義照会件数、薬剤性有害事象の発生率、入院期間への影響、院内死亡率である。コホート研究として、対象患者の背景や臨床検査値などについても評価される。

（倫理面への配慮）

前向きコホート研究は、通常の診療を行いながら、患者のデータを経時的に収集する観察研究であり、患者に対して直接的な介入は行わない。この研究を行うことで患者の診断や治療にマイナスの影響を及ぼすことは少なく、患者に健康上の不利益を与える可能性はない。逆に、本研究を実施することで患者の安全性がより高くなる可能性がある。

また、横断研究は匿名で実施し、さらに研究施設の管理者が情報に触れる可能性があることで、対象者の回答にバイアスがかからないようにするため、研究施設の担当者は調査票の配布は担当するが、回収には関与しない。

患者の診療データを扱うので、プライバシーの保護は厳重に行い、データの収集を行う施設（島根県立中央病院）とデータの解析を行う施設（兵庫医科大学）を分離し、データ収集施設から解析施設へのデータの送付時は、患者個人の同定及び連結が不可能な形で行われる。

本研究の実施については、兵庫医科大学及び島根県立中央病院における倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究は「人を対象とする医学系研究に

関する倫理指針」に厳正に則り施行する。島根県立中央病院においてはホームページ上に研究のお知らせを掲示し、オプトアウトをもって、研究参加への同意と見なす体制となっている。

C. 研究結果

3) 臨床決断支援システムの開発

薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを元に、以下の臨床決断支援システムを島根県立中央病院の電子カルテシステムに実装し、バックグラウンドで稼働させた。

- ・腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能

過去の「安全な薬物治療を促進する多職種間情報共有システムの開発に関する研究」で実施した、入院患者における腎機能に基づく薬剤投与量の推奨の効果が明らかであったため、腎機能に基づく薬剤投与量の推奨を外来患者に拡大して実施することとした。

- ・添付文書に基づく検査の推奨機能

添付文書の注意喚起記載に基づいた薬物療法支援ガイドでは、ビルダグリプチン、マルチキナーゼ阻害薬のパゾパニブ塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、アキシチニブ、スニチニブリンゴ酸塩及び免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブ、ペムブロリズマブ、そしてアミオダロン塩酸塩について臨床決断支援を行うこととした。

ビルダグリプチンは肝機能検査、マルチキナーゼ阻害薬及び免疫チェックポイント阻害薬は甲状腺機能検査、アミオダロンは眼科受診をしているかどうかを判断し、必要な検査を実施していない場合は、臨床決断支援システムから検査を推奨することとした。

- ・ステロイド性骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査の推奨機能

長期ステロイド治療患者の30～50%に骨折が起こるとの報告があり、ステロイド性骨粗鬆症は患者数が多く、また、小児から高齢者まで、閉経前女性や男性にも幅広く起き、それが社会生活へ影響する。また、原疾患の治療に携わる医師は骨粗鬆症の専門医ではない場合が多く、医師、患者ともにステロイド性骨粗鬆症に関する認識が高くないと考えられた。

そこで、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインを元に、電子カルテシステム上で推奨可能なアルゴリズムを作成し、それを診療プロセスガイドとして作成した。

対象患者は、経口ステロイドを6ヶ月以上使用中及びビスホスホネート製剤の処方または注射を受けた患者とし、電子カルテシステムから得られた患者の背景を元に、「ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法（ビスホスホネート製剤）開始の推奨」や「骨折歴の確認」、「血清Ca, P, Mg, Cre, BUN及び骨密度(BMD)検査の実施」を推奨する診療プロセスガイドを作成した。

4) コホート研究での検証

平成29年10月より臨床決断支援システムをバックグラウンドで稼働させると同時に、前向きコホート研究を開始した。開始当初3ヶ月の外來受診患者総数は4,526名、延べ外來受診数は16,126名であり、患者背景は以下の表の通りであった。

患者背景	全患者 (N=4,526)
年齢（中央値、四分位）	68 (56, 77)
65歳以上, n (%)	2765 (61)
男性, n (%)	2612 (58)
外來受診数(中央値、四分位)	2 (1, 4)
入院回数（中央値、四分位）	1 (1, 6)

患者背景	全患者 (N=4, 526)
収縮期血圧 (平均、SD)	132 (27)
拡張期血圧 (平均、SD)	77 (16)
心拍 (平均、SD)	84 (21)
血液検査 (中央値、四分位)	
AST, U/L	22 (18, 29)
ALT, U/L	18 (12, 27)
T. Bil, mg/dl	0.7 (0.5, 0.9)
Cr, mg/dl	0.8 (0.6, 0.98)
BUN, mg/dl	16 (13, 20)

腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能については、対象となる処方数は9,353件であり、潜在的なアラート稼働回数は634回であった。患者1人あたりのアラート対象処方数の中央値は1件（最小値0、最大値26）、アラート稼働回数中央値は0回（最小値0、最大値8）であった。

添付文書に基づく検査の推奨機能については、アラート対象となる処方総数は1,115件、潜在的なアラート稼働回数は406回であった。患者1人あたりのアラート対象処方数の中央値は1件（最小値0、最大値20）、潜在的アラート稼働回数の中央値は0回（最小値0、最大値15）であった。

ステロイド性骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査の推奨機能について、原発性骨粗鬆症に関する決断支援の対象となりうるビスホスホネート処方件数は計558件であった。このうち、処方対象患者の病名に骨粗鬆症の記載があり、かつ、骨密度測定が実施されている例が114件（20%）であった。一方、病名に骨粗鬆症の記載はあるが骨密度測定が実施されていない例は410件（73%）、骨粗鬆

症の病名もない例が34件（6%）認められ、これらの計444件（80%）について、実際にアラートが表示されるようになると、臨床決断支援の対象となる。

ステロイド性骨粗鬆症に関する臨床決断支援の対象となる「3ヶ月以上にわたり使用されている経口ステロイド」に該当する処方方は合計1,252件であった。これに対し、潜在的なアラート稼働は83%に該当する1,035件に認められた。

D. 考察

厚生労働行政の観点においては、明確な指標が変化するなど、国民の目に見える形で医療の質が向上することが必要である。本研究によって、JADE Study シリーズから得られたナレッジベースを元にした薬物療法支援ガイドや、内外の診療ガイドライン、文献レビューに基づく診療プロセスガイドが、薬剤性有害事象の発生率の減少や入院期間の短縮、院内死亡率の減少といった患者アウトカムに関連することが定量的に明らかになれば、診療ガイドラインの活用がさらに拡大する可能性がある。

本年度は、当初の計画通り、薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを行う臨床決断支援システムを島根県立中央病院の電子カルテシステム上に実装し、前向きコホート研究でその有効性を評価しつつある。

患者の腎機能に基づいた薬剤投与量のガイドや、添付文書に記載されていないながら日常診療では確実に遵守することが困難な薬物治療において、電子カルテシステムが適切にガイドすることで、適切な処方の頻度を増やし、不要な疑義照会を減らすといったプロセスを改善することが期待される。

また、骨粗鬆症のように多くの診療科が関わるような疾患について、臨床決断支援システムを用いて、適切かつタイムリーにガイドラインに基づいた医療

を提供することで、同様に診療プロセスを改善することが期待される。

これらの診療プロセスを改善することで、最終的には薬剤性有害事象などの患者アウトカムが改善されることが期待できる。

E. 結論

現在、国を挙げて、医療安全の推進及び医療における ICT の効果的な利用に取り組んでいるところであるが、本研究を継続することで、広く国民の医療安全に資することができるだけでなく、厚生労働省が進めている医療における ICT の直接的な果実となる。本研究は臨床疫学研究と ICT の効果を、医療安全や費用効果の観点から直接繋げるものであり、同様の実証的研究を臨床現場に効果的に導くブレイクスルーとなり、医療における ICT 利用の裾野拡大にも繋がることを期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshimura S, Sakai N, Uchida K, Yamagami H, Ezura M, Okada Y, Kitagawa K, Kimura K, Sasaki M, Tanahashi N, Toyoda K, Furui E, Matsumaru Y, Minematsu K, Morimoto T. Endovascular therapy in ischemic stroke with acute large vessel occlusion: Recovery by endovascular salvage for cerebral ultra-acute embolism Japan registry 2. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008796.
- 2) Yamashita Y, Morimoto T, Toyota T, Shiomi H, Makiyama T, Ono K, Kimura T. Asian patients versus non-Asian patients in the

efficacy and safety of direct oral anticoagulants relative to vitamin K antagonist for venous thromboembolism: A systemic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018;166:37-42.

- 3) Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, Morimoto T, Kim YH, Tomii K, Ishida T, Hirabayashi M, Hara S, Ishitoko M, Fukuda Y, Hwang MH, Sakai N, Fukui M, Nakaji H, Morita M, Mio T, Yasuda T, Sugita T, Hirai T. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer* 2018;119:14-20.
- 4) Murayama H, Sakuma M, Takahashi Y, Morimoto T. Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan adverse drug events (JADE) study. *Pharmacol Res Perspect* 2018;6:e00373.
- 5) Yamamura H, Kawazoe Y, Miyamoto K, Yamamoto T, Ohta Y, Morimoto T. Effect of noradrenaline dosage on mortality in patients with septic shock. *J Intensive Care* 2018;6:12.
- 6) Doi A, Morimoto T, Iwata K. Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacteraemic cholangitis with successful biliary drainage: A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2018 (in press).
- 7) Ito S, Watanabe H, Morimoto T, Yoshikawa Y, Shiomi H, Shizuta S, Ono K, Yamaji K, Soga Y, Hyodo M, Shirai S, Ando K, Horiuchi H, Kimura T. Impact of baseline

- thrombocytopenia on bleeding and mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2018 (in press).
- 8) Yoshimura S, Uchida K, Daimon T, Takashima R, Kimura K, Morimoto T; ASSORT Trial Investigator. Randomized controlled trial of early versus delayed statin therapy in patients with acute ischemic stroke - ASSORT Trial. *Stroke* 2017;48:3057-3063.
- 9) Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Itoh M, Ohta Y, Yamamura H; Dexmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) trial investigators. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1321-1328.
- 10) Koizumi A, Ohta Y, Sakuma M, Okamoto R, Matsumoto C, Bates DW, Morimoto T. Differences in adverse drug events among pediatric patients with and without cancer: Sub-analysis of a retrospective cohort study. *Drugs Real World Outcomes* 2017;4:167-173.
- 11) Yoshikawa Y, Shiomi H, Watanabe H, Natsuaki M, Kondo H, Tamura T, Nakagawa Y, Morimoto T, Kimura T. Validating utility of DAPT score in a large pooled cohort from three Japanese PCI studies. *Circulation* 2017 (in press).
- 12) Kusunoki T, Takeuchi J, Morimoto T, Sakuma M, Yasumi T, Nishikomori R, Higashi A, Heike T. Fruit intake reduces the onset of respiratory allergic symptoms in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:793-800.
- 13) Miyamoto K, Nakashima T, Shima N, Kato S, Ueda K, Kawazoe Y, Ohta Y, Morimoto T, Yamamura H; DESIRE Trial investigators. Effect of dexmedetomidine on lactate clearance in patients with septic shock: A sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial. *Shock* 2017 (in press).
2. 学会発表
- 1) Ayani N, Sakuma M, Narumoto J, Morimoto T. The relationship between antipsychotic polypharmacy and adverse drug events: The JADE study. *34th International Conference of the International Society for Quality in Health Care*, London, UK. October 1-4, 2017.
- 2) Kawazoe Y, Sato T, Miyagawa N, Yokokawa Y, Kushimoto S, Miyamoto K, Ohta Y, Morimoto T, Yamamura H, DESIRE Trial Group. Effect of PMX-DHP longer than 2 hours on mortality in patients with septic shock: A sub-analysis of multicenter randomized controlled trial. *European Society of Intensive Care Medicine 2017*, Vienna, Austria. September 23-27, 2017.
- 3) Ohta Y, Kawazoe Y, Miyamoto K, Yamamura H, Morimoto T, DESIRE Trial Investigators. Improved inflammation with dexmedetomidine in patients with sepsis required mechanical ventilation: A sub-analysis of the DESIRE Trial. *European*

- Society of Intensive Care Medicine 2017*, Vienna, Austria. September 23-27, 2017.
- 4) Nakashima T, Miyamoto K, Shima N, Katou S, Kawazoe Y, Ohta Y, Morimoto T, Yamamura H. Does dexmedetomidine increase lactate clearance in patients with septic shock? A sub-analysis of multicenter randomized controlled trial. *European Society of Intensive Care Medicine 2017*, Vienna, Austria. September 23-27, 2017.
- 5) 森本剛. 精神科病院における身体合併症を持つ患者への安全なケア. *海辺の杜ホスピタル医療安全講演会*. 2017年10月6日. 海辺の杜ホスピタル, 高知.
- 6) 太田好紀, 山村仁, 川副友, 宮本恭兵, 山本朋納, 福家顕宏, 平井康富, 小網博之, 別府賢, 片山洋一, 伊藤誠, 森本剛. 日本から RCT を発信するにはどうすればよいか～DESIRE トライアルの経験から～. *第45回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017年10月24-26日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 7) 山村仁, 川副友, 宮本恭兵, 山本朋納, 太田好紀, 森本剛. 敗血症ショックにおけるノルアドレナリン投与量と予後の関係～DESIRE サブ解析から～. *第45回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017年10月24-26日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 8) 太田好紀, 川副友, 宮本恭兵, 山村仁, 森本剛. デクスメドミジンは敗血症患者の炎症反応を改善させるか～DESIRE サブ解析から～. *第45回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017年10月24-26日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 9) 小網博之, 阪本雄一郎, 櫻井良太, 太田美穂, 今長谷尚史, 八幡真由子, 梅香満, 三池徹, 永嶋太, 岩村高志, 山田クリス孝介, 井上聡, 山村仁, 川副友, 宮本恭兵, 太田好紀, 森本剛. 敗血症性 AKI における腎代替療法の効果を再考する～DESIRE サブ解析から～. *第45回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017年10月24-26日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 10) 川副友, 佐藤哲哉, 宮川乃理子, 横川裕大, 久志本成樹, 宮本恭兵, 太田好紀, 森本剛, 山村仁. 敗血症性ショックに対する長時間 PMX-DHP は 2 時間施行よりも有効か～DESIRE サブ解析から～. *第45回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017年10月24-26日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 11) 島望, 宮本恭兵, 中島強, 加藤正哉, 川副友, 太田好紀, 森本剛, 山村仁. 敗血症性ショックにおいてデクスメドミジンは乳酸クリアランスを改善するか～DESIRE サブ解析から～. *第45回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017年10月24-26日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。
 3. その他
該当なし。

