

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))
分担研究報告書

導入前後のコホート研究データ

研究分担者 作間 未織 兵庫医科大学 医学部 講師

研究要旨

本研究は、薬物療法支援ガイド並びに診療プロセスガイドを基に、研究初年度に開発及び作成した臨床決断支援システムについて、システム導入前後における、患者背景や臨床データの推移、臨床決断支援システム稼働状況を検討することを目的に実施した。

対象となる臨床決断支援システムは、(1)腎機能に応じた薬剤の推奨投与に関する支援、(2)医薬品添付文書上の定期検査に関する支援、(3)骨粗鬆症ガイドラインに基づく薬物治療や検査に関する支援(①原発性骨粗鬆症、②ステロイド性骨粗鬆症)の3つである。これらの臨床決断支援システムは、平成29年度に島根県立中央病院の総合情報システム(IIMS)に導入され、研究計画に従い、導入後の1年間(平成29年10月1日から平成30年9月30日)は、バックグラウンドのみで稼働し、潜在的な臨床決断支援の機会とその内容について、対象患者も含めた詳細を記録した。その後、平成30年10月1日より、実際の臨床現場における臨床決断支援システムの提供を開始し、推奨される検査や処方へのアラート画面を電子カルテ上に表示した。画面表示期間の1年間も、臨床決断支援の内容や稼働回数、アラート内容への医師の対応、対象患者も含めた詳細を記録している。本研究では、画面表示期間については、最初の3ヶ月間(平成30年10月1日から平成30年12月31日)のデータを使用する。

A. 研究目的

研究の初年度(平成28年度)に我々が開発し、翌平成29年度に島根県立中央病院の統合情報システム(IIMS)に導入した臨床決断支援システムは、1年間(平成29年10月1日から平成30年9月30日:以後「バックグラウンド運用期」と表記)のバックグラウンド稼働によるデータ収集を終え、平成30年10月1日より臨床決断支援システムの画面表示を開始した。本年度も継続して、決断支援の実施状況の詳細、対象患者のデータを記録しており、本研究では、バックグラウンド運用期間の1年間と、アラート画面の表示開始から3ヶ月間(平成30年10月1日から平成30年12月31日:以後「画面表示期間」と表記)における患者背景や臨床データの推移及び、臨床決断支援システムの稼働状況の詳細な検証を行った。

B. 研究方法

導入された臨床決断支援システムについて、バックグラウンド運用期の1年間と、実際に臨床現場に

て支援を開始した画面表示期間を対象に、その稼働状況と、支援対象となる患者背景、臨床データを記述統計の手法を用いて解析する。対象となる稼働中の診療決断支援システムは以下の3つである。

- (1) 腎機能に応じた薬剤の推奨投与に関する支援
- (2) 医薬品添付文書上の定期検査に関する支援
- (3) 骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査に関する支援

- ① 原発性骨粗鬆症
- ② ステロイド性骨粗鬆症

(倫理面への配慮)

本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。そのため、本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改善される可能性がある。

データ管理については、患者の診療データを扱うため、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ている。

C. 研究結果

バックグラウンド運用期間の1年間及び、画面表示期間において、対象となる外来受診患者総数はそれぞれ、37,093名、20,642名であった。また、延べ外来受診者回数は、支援開始前の1年間で209,522回、支援開始後の3か月間では、16,126回であった。以下に患者背景の詳細を示す。

変数	バックグラウンド運用期間 (N=37,093)	画面表示期間 (N=20,642)
年齢 (中央値、四分位)	57 (34, 72)	60 (39, 73)
65歳以上, n (%)	14,439 (39)	8,934 (43)
男性, n (%)	16,370 (44)	9,286 (45)
外来受診数 (中央値、四分位)	4 (2, 7)	2 (1, 3)
入院歴, n (%)	7,827 (21)	2,222 (11)
喫煙歴, n (%)		
喫煙なし	17,485 (47)	10,037 (49)
過去喫煙	6,25 (17)	4,079 (20)
現喫煙	3,189 (9)	1,844 (9)
不明	10,161 (27)	4,682 (23)
既往歴, n (%)	15,265 (41)	9,911 (48)
家族歴, n (%)	1,411 (3.8)	917 (4.4)

稼働中の3つの臨床決断支援システムについて、バックグラウンド運用期間と画面表示期間における稼働状況を以下に示す。なお、バックグラウンド運用期間は、潜在的な臨床決断支援の機会をモニタリ

ングしている。実際の電子カルテ上には一切支援が表示されないため、以後示すデータでは、バックグラウンド運用期間のデータについては、潜在的（画面表示開始後、臨床決断システムが顕在化して稼働する際に支援が表示される対象となる）事象のデータである。

(1) 腎機能に応じた薬剤の推奨投与に関する支援

腎機能に応じた推奨投与量をあらかじめ設定した、アラート対象処方を受けた患者数は、バックグラウンド運用期間は6,331人（17%）、画面表示期間は3,595人（17%）であった。そのうち、実際の処方量が推奨投与量と異なるためにアラートが稼働した処方を、少なくとも1回は受けた患者は、バックグラウンド運用期間は905人（14%）、画面表示期間は350人（9%）であった。更に、アラート対象処方を受けた患者の、一人当たりの該当薬剤処方回数の中央値（最小値、最大値）は、バックグラウンド運用期間で3件（1, 78）、画面表示期間は2件（1, 24）であった。患者一人当たりが受けたアラート回数の中央値（最小値、最大値）は、それぞれ、0件（0, 22）、0件（0, 8）であった。

アラート対象処方の処方総数は、バックグラウンド運用期間は34,074件、画面表示期間は8,440回であった。このうち、アラートの稼働回数はバックグラウンド運用期間2,552件（7%）、画面表示期間は511件（6%）、推奨投与への変更を行った回数は、それぞれ15件（0.6%）、45件（9%）であった。

外来通院中に一度でもアラート対象薬剤の投与を受けたことのある患者と、一度も投与のない患者、各群における、画面表示開始前後の腎機能のデータを以下に示す。

① BUN (mg/dl) 値の推移

* () 内は特記のない場合は中央値、四分位を示す

変数	バックグラウンド運用期間 (N=37, 093)	画面表示期間 (N=20, 642)
アラート対象薬剤を投与された患者数, n(%)	6, 331 (17)	3, 595 (17)
最大値	18.3 (14.3, 23.9)	17.5 (14, 22.6)
最小値	12.4 (9.6, 15.7)	15.3 (11.9, 19.1)
期間最初値	15.1 (12.1, 19.2)	16.4 (13, 20.7)
期間最終値	15.2 (12, 19.5)	16.3 (13.1, 21)
変化量 (最大-最小)	5.3 (1.9, 10)	0.7 (0, 4.4)
変化量 (最終-最初)	0 (-0.9, 2.7)	0 (0, 1)
アラート対象薬剤の投与がない患者数, n(%)	30, 762 (83)	17, 047 (83)
最大値	15.1 (11.8, 19.4)	15.1 (12, 19.3)
最小値	12.2 (9.2, 15.5)	13.5 (10.5, 17.2)
期間最初値	13.8 (10.8, 17.5)	14.4 (11.4, 18.4)
期間最終値	13.6 (10.6, 17.3)	14.3 (11.3, 18.1)
変化量 (最大-最小)	1.3 (0, 5.7)	0 (0, 2.6)
変化量 (最終-最初)	0 (0, 0.6)	0 (0, 0)

②Cr (mg/dl) 値の推移

* () 内は特記のない場合は中央値、四分位を示す

変数	バックグラウンド運用期間 (N=37, 093)	画面表示期間 (N=20, 642)
アラート対象薬剤を投与された患者数, n(%)	6, 331 (17)	3, 595 (17)
最大値	0.8 (0.7, 1.1)	0.8 (0.7, 1.1)
最小値	0.7 (0.6, 0.9)	0.8 (0.6, 1.0)
期間最初値	0.8 (0.6, 0.9)	0.8 (0.7, 1.0)

期間最終値	0.8 (0.6, 0.9)	0.8 (0.7, 1.0)
変化量 (最大-最小)	0.1 (0.04, 0.2)	0.02 (0, 0.1)
変化量 (最終-最初)	0 (-0.03, 0.06)	0 (0, 0.03)
アラート対象薬剤の投与がない患者数, n(%)	30, 762 (83)	17, 047 (83)
最大値	0.7 (0.6, 0.9)	0.7 (0.6, 0.9)
最小値	0.6 (0.5, 0.8)	0.7 (0.5, 0.8)
期間最初値	0.7 (0.5, 0.8)	0.7 (0.6, 0.9)
期間最終値	0.7 (0.5, 0.8)	0.7 (0.6, 0.9)
変化量 (最大-最小)	0.03 (0, 0.1)	0 (0, 0.05)
変化量 (最終-最初)	0 (0, 0.02)	0 (0, 0)

③EGFR (ml/分/1.73m²) 値の推移

変数	バックグラウンド運用期間 (N=37, 093)	画面表示期間 (N=20, 642)
アラート対象薬剤を投与された患者数, n(%)	6, 331 (17)	3, 595 (17)
最大値	79.4 (63.2, 96.7)	70.6 (55.6, 86.7)
最小値	65.7 (49.8, 81.2)	65.7 (50.7, 80.6)
期間最初値 ()	72.8 (56.8, 88.7)	68.3 (53.5, 83.8)
期間最終値	71.9 (56.2, 87.8)	67.7 (52.8, 83.2)
変化量 (最大-最小)	10.9 (3.9, 20.2)	1.4 (0, 8.0)
変化量 (最終-最初)	0 (-3.6, 4.3)	0 (0, 0)
アラート対象薬剤の投与がない患者数, n(%)	30, 762 (83)	17, 047 (83)
最大値	83 (66, 103)	79 (62, 97)
最小値	75 (58, 93)	74 (58, 92)
期間最初値	79 (62, 98)	76 (60, 94)

期間最終値	79 (62, 97)	76 (60, 94)
変化量 (最大-最小)	2.3 (0, 13.0)	0 (0, 4.8)
変化量 (最終-最初)	0 (0, 1.0)	0 (0, 0)

(2) 医薬品添付文書上の定期検査に関する支援対象薬剤と、推奨する定期検査を以下に示す。

注意喚起	薬剤名	対象検査項目
肝機能障害	エクア錠 50mg	AST、ALT、γ-GTP、T-Bilの全4項目
甲状腺機能障害	ヴォトリエント錠 200mg	TSH、fT3、fT4のいずれか
	スチパーガ錠 40mg	
	インライタ錠 1mg	
	インライタ錠 5mg	
	スーテントカプセル 12.5mg	
眼障害	アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg	細隙灯検査
	アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg	

上記薬剤の処方を受けた患者数は、バックグラウンド運用期間は415人(1.1%)、画面表示期間は309人(1.5%)であった。そのうち、推奨検査が実施されていないために検査推奨アラートを受けた患者数はそれぞれ、223人(54%)、149人(48%)であった。検査別では、眼検査推奨アラートを受けた患者数は、それぞれ64人(29%)、45人(30%)、甲状腺機能検査推奨アラートを受けた患者数は11人(4.9%)、2人(1.3%)、肝機能検査推奨アラートでは155人(70%)、104人(70%)であった。以下に各薬剤別の処方数、アラート数、推奨検査実施数の詳細を示す。

①バックグラウンド運用期間

薬剤名	処方数 (n=2,266)	アラート数 (n=1,831)	検査数 (n=99)
エクア錠 50mg	1701	643 (38)	77 (12)
アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg	311	271 (87)	7 (2.6)
アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg	140	118 (84)	3 (2.5)
スチパーガ錠 40mg	64	38 (59)	11 (29)
スーテントカプセル 12.5mg	39	6 (15)	0 (0)
ヴォトリエント錠 200mg	7	5 (71)	1 (20)
インライタ錠 1mg	0	0 (0)	0 (0)
インライタ錠 5mg	4	0 (0)	0 (0)

②画面表示期間

薬剤名	処方数 (n=590)	アラート数 (n=239)	検査数 (n=20)
エクア錠 50mg	452	149 (33)	15 (10)
アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg	79	65 (82)	2 (3)
アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg	32	22 (69)	1 (4.5)
スチパーガ錠 40mg	12	3 (25)	2 (67)
スーテントカプセル 12.5mg	12	0 (0)	0 (0)
ヴォトリエント錠 200mg	11	0 (0)	0 (0)
インライタ錠 1mg	2	0 (0)	0 (0)
インライタ錠 5mg	1	0 (0)	0 (0)

(3) 骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査に関する支援：

① 原発性骨粗鬆症

研究期間に外来を受診した対象患者のうち、骨粗鬆症と診断されている患者は、バックグラウンド運用期間は411人(1.1%)、画面表示期間は325人(1.6%)であった。そのうち、過去1年以内に骨密度検査が実施されていないために、骨密度検査推奨アラートを受けた患者数は、それぞれ、313人(76%)、216人

(66%)であった。

一方、対象患者のうち、ビスホスホネート初回投与（過去3ヶ月に同処方がない）が実施された患者は、バックグラウンド運用期間で131人（0.4%）、画面表示期間は59人（0.3%）であった。ビスホスホネート初回投与の時点で、過去3か月以内に血清Ca、P、Mg、Cre、BUN及び骨密度検査が実施されていないために、同検査を推奨するアラートを受けた患者数はそれぞれ、127人（97%）、54人（92%）であった。

ビスホスホネート総処方数は、バックグラウンド運用期間は2,182件、画面表示期間は629件であった。このうち、初回投与にあたる処方件数は、それぞれ、136件（6%）、60件（10%）であり、これらの処方時に推奨検査が実施されていないために検査推奨アラートが稼働した回数は、バックグラウンド運用期間131件（96%）、画面表示期間は54件（90%）であり、アラート後に検査が実施された回数を確認すると、バックグラウンド運用期間は0件（0%）、画面表示期間は9件（17%）であった。

② ステロイド性骨粗鬆症

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」に該当する処方を受けているステロイド使用患者（3ヶ月以上）は、バックグラウンド運用期間では535人（1.4%）、画面表示期間は432人（2.1%）であった。骨粗鬆症診療ガイドライン2015に基づき開発された臨床決断支援システムにより、ビスホスホネート投与推奨アラートを受けた患者数は、上記対象患者のうち、それぞれ、306人（57%）、214人（50%）であった。更に、骨折歴確認推奨アラートは、画面表示開始前後で、それぞれ、139人（26%）、91人（21%）が対象となり、骨密度検査推奨アラートは、それぞれ、495人（93%）、374人（87%）が対象となった。

期間中のステロイド総処方数は、バックグラウンド運用期間は5,461件、画面表示期間は1,469件であり、そのうち、3か月以上使用中のステロイド処方数は、それぞれ、3,752件（69%）、1,039件（71%）であった。これら3か月以上使用中のステロイド処方に対して表示されたビスホスホネート推奨投与アラート及び骨密度測定推奨アラートの詳細は以下の通りである。

	バックグラウンド運用期間 (N=37,093)		画面表示期間 (N=20,642)	
	アラート数	処方数 (検査)	アラート数	処方数 (検査)
ビスホスホネート投与推奨	1,763	82 (4.7)	478	33 (7)
骨密度測定推奨	3,339	132 (4.0)	766	91 (12)

D. 考察

本研究では、我々が開発した臨床決断支援システムを、島根県立中央病院統合情報システム（IIMS）へ導入した後、バックグラウンド運用期間の1年間と、電子カルテ上で支援の表示を開始した、画面表示期間3ヶ月間の、各支援状況、システム稼働状況及び対象患者の背景について検討を行った。

対象患者については、バックグラウンド運用期間の1年間と画面表示期間の3ヶ月間にそれぞれ、37,093人と20,642人の対象患者を得た。延べ受診回数を確認すると、バックグラウンド運用期間の回数は、画面表示期間のおおよそ1/4となっており、画面表示開始前後の患者背景に大きな差が認められないことも併せ、画面表示開始前後の外来受診状況は大きく変わらず、ほぼ同様の患者層を評価していると考えられた。

腎機能に応じた薬剤の推奨投与に関する支援では、アラート対象処方を受けた患者の割合は、画面表示開始前後ともに、全体の17%と差はなく、アラート対

象処方数におけるアラート稼働回数の割合も、画面表示開始前後でそれぞれ、7%、6%と差は認められなかった。アラートを受けた処方のうち、アラート後に推奨投与への変更を行った割合は、バックグラウンド運用期間は0.6%、画面表示期間は9%と、画面表示期間ではアラートの影響と考えられる推奨投与への変更が明らかに増加していた。バックグラウンド運用期間では、実際にはアラートは表示されないため、バックグラウンド運用期間のデータに見られた、推奨投与への変更が行われた0.6%は、アラートによらない、医師の自発的な処方変更であり、これがベースラインと考えられた。画面表示期間の9%は、バックグラウンド運用期間と比較すると増加しているが、アラートが表示されているにも関わらず処方変更されたのが9%という解釈もできるため、変更されなかった残り91%については、最終データがそろった時点で、詳細にデータを分析し、個別に解釈していく必要があることが判明した。

更に、腎機能を示す検査値の推移については、画面表示期間のデータでは、変化量のばらつきが小さくなっているため、臨床決断支援システムにより腎機能の悪化を防ぐことができていることが期待される。現時点では、画面表示期間のデータは画面表示開始後の3ヶ月間のみの解析となっているが、今後、1年間のデータがそろえば、腎機能保護におけるシステムの効果についても、明らかとなることが期待される。

医薬品添付文書上の定期検査に関する支援については、バックグラウンド運用期間の検査実施データが、医師の判断による自発的な検査実施のベースラインと考えられる。画面表示期間のデータは、3ヶ月間のみであるが、バックグラウンド運用期間と比較して、検査頻度が上昇している傾向が認められ、対象薬品の薬剤性有害事象の予防及び早期発見、症状緩和への効果が期待される。

骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査に関する支援については、今回のデータから骨粗鬆症の病名が付いており、検査が必要であるにも関わらず、大半の患者が、推奨される検査を実施していないという現状が判明した。検査実施率については、その他の支援システムと同様、バックグラウンド運用期間の実施率4.3%が、医師の自発的な検査実施率であり、ベースラインの検査頻度であると考えられる。画面表示期間は、3ヶ月間の時点で11%まで増加しているため、画面表示により検査実施率が向上していると考えられる。

骨粗鬆症患者へのビスホスホネート処方については、処方を受けている患者に関わらず、骨密度検査の実施割合はバックグラウンド運用期間でわずか3%、画面表示期間は8%程度という現状が判明し、治療中の骨粗鬆症患者においても、適切に骨密度検査が実施されていないことが懸念された。これについてのアラートの結果では、画面表示期間の3ヶ月間のデータからも、アラート稼働回数の減少とアラートに対する検査実施の増加が認められ、臨床決断支援システムの効果が期待できる。

3ヶ月以上ステロイドを使用している患者では、ビスホスホネート処方が推奨されるものの、処方されず、処方推奨アラートの対象となった患者の割合は、画面表示開始前後ともに40-50%と多く、また、骨密度検査推奨アラートを受けた患者も、ともに90%前後と高い割合であった。画面表示期間については、アラートに応じた処方、検査実施の割合は増加しつつあり、1年後のデータ収集終了時の解析結果ではシステムの有効性が有意に示されることが期待できる。

E. 結論

臨床決断支援システム導入後におけるシステム稼働状況は、バックグラウンド運用期間、画面表示期間

ともに順調であり、特に画面表示期間においても臨床現場に大きなトラブルもなく計画通りにシステムが稼働していること、確実にデータの蓄積が行われていることが確認できた。画面表示期間のデータはまだ3ヶ月間分と少ないが、すでに各支援システムにおいて、推奨に応じた検査実施や処方などの増加、及び患者の検査データにおける変化も認められている。画面表示開始1年後の最終データ収集時には、臨床決断支援システムが現場の医師の臨床支援として効果的であること、更には、対象患者のアウトカムの改善に役立つということを有意に示すことが期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto M, Ohta Y, **Sakuma M**, Takeuchi J, Matsumoto C, *Morimoto T. Association between heart rate on admission and in-hospital mortality among general inpatients: Insights from Japan Adverse Drug Events (JADE) Study. *Medicine* 2019;98:e15165.
- 2) Takahashi Y, **Sakuma M**, Murayama H, *Morimoto T. Effect of baseline renal and hepatic function on the incidence of adverse drug events: The Japan Adverse Drug Events study. *Drug Metab Pers Ther* 2018;33:165-173.

2. 学会発表

- 1) **Sakuma M**, Ohta Y, Bates DW, Morimoto T. Measuring the incidence and the

preventability of adverse events in pediatric inpatients in Japan: The JET Study. *35th International Conference of the International Society for Quality in Health Care*, Kuala Lumpur, Malaysia. September 23-26, 2018.

- 2) Ayani N, **Sakuma M**, Narumoto J, Morimoto T. Adverse drug events and medication errors in nursing homes in Japan: The JADE Study: An interim report. *35th International Conference of the International Society for Quality in Health Care*, Kuala Lumpur, Malaysia. September 23-26, 2018.

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

