

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)

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

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 本 剛

平成 31 (2019) 年 3 月

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）

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

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森本 剛

平成 31（2019）年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

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

森本 剛 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 導入された薬物療法支援ガイドー腎機能 ----- 13  
太田 好紀

2. 導入された薬物療法ガイドー注意喚起対象薬剤 ----- 19  
園山 智宏

3. 導入された診療プロセスガイド ----- 23  
中村 嗣

4. 導入前後のコホート研究データ ----- 35  
作間 未織

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 43

IV. （資料）平成30年度 研究班会議スライド ----- 47

（資料）研究成果の刊行物・別刷 ----- 101

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に、診療ガイドラインや過去のエビデンス、医療情報システムから得られた臨床疫学データ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、日常診療に導入することで、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30年度は、島根県立中央病院の電子カルテシステムに実装された「薬物療法支援ガイド」及び「診療プロセスガイド」からなる臨床決断支援システムについて、すべての外来患者を対象にした前向きコホート研究を実施した。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。本年度は、臨床決断支援システムを実際に稼働させながら、潜在的な臨床決断支援の機会及び内容、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分析した。

本年度のコホートデータは前年度の1年間よりも短い3ヶ月であるが、解析の結果、腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能による変更が8.8%、添付文書に基づく検査の実施率が0-67%、診療プロセスガイドによるビスホスホネート投与が7%、骨密度測定が12%認められ、これらの実施率は、臨床決断支援システム導入前よりも改善していた。

これらの結果より、臨床決断支援システムを導入することで、適切な診療を誘導できることが明らかとなった。今後解析を進めることで、プロセスのみならず、薬剤性有害事象などの患者アウトカムの改善を評価していく。

### 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  
(東京医科大学 医学部 講師)  
武内 治郎  
(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。

## 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

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。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。更に、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30年度は最終年度として、4) コホート研究での検証及び5) システムの受け入れ度や費用効果性の分析を行った。

### 4) コホート研究での検証

臨床決断支援システム導入後より、全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（バックグラウンド運用期間）と、実際に推奨画面が表示される期間12ヶ月（画面表示期間）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する。

### 5) システムの受け入れ度や費用効果性の分析

システムの受け入れ度を解析するための横断研究については、前向きコホート研究の途中で実施することによって、臨床医の行動に変化が生じ、前向きコホート研究データにバイアスが生じる可能性があるため、前向きコホート研究の終了後に全医師を対象とした横断研究を実施する。

方法は調査票を紙媒体で配布し、匿名回答とした上で、クロス集計を行う。主要アウトカムは臨床決断支援システムの使いやすさと受け入れ度とする。

費用効果分析については、薬剤性有害事象の減少効果を多変量モデルで算出し、診療報酬やその他の診療データを元に費用効果を分析する。

（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

#### 4) コホート研究での検証

平成30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の運用から実際に画面に現れる運用に変更し、前向きコホート研究を継続した。平成30年10月から12月末までの3ヶ月の外来受診患者総数は20,642名、延べ外来受診者回数は16,126回であった。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ヶ月間の患者背景は以下の表の通りであった。

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	6,258 (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(1年間)と画面表示期間(画面表示開始後3ヶ月間)における稼働状況を以下に示す。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のアラート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、潜在的な機会のデータである。

#### (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/1.73m<sup>2</sup>) 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  
支援対象となる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)
スチバーガ錠 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)
スチバーガ錠 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ヶ月間に同処方がなされていない)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ヶ月以内に血清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、開始前は0件(0%)、開始後は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ヶ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ヶ月以上使用中のステロイド処方に対し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)

## 5) システムの受け入れ度や費用効果性の分析

システムの受け入れ度を解析するための横断研究については、前向きコホート研究の途中で実施することによって、臨床医の行動に変化が生じ、前向きコホート研究データにバイアスが生じる可能性があるため、前向きコホート研究の終了後に全医師を対象に実施する。

費用効果分析については、薬剤性有害事象の減少効果を多変量モデルで算出し、診療報酬やその他の診療データを元に費用効果を分析中である。前向きコホート研究の終了を待ち、モデルを用いた解析と並行して、本データを用いた解析も実施予定である。

## D. 考察

本研究では、腎機能に応じた薬剤の推奨投与に関する支援、医薬品添付文書上の定期検査に関する支援、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で組み合わせられた、臨床決断支援システムを、電子カルテ・オーダリングシステムに導入することで、診療プロセスや患者アウトカムにどの



ような影響があるかについて評価した。

バックグラウンド運用期間及び画面表示期間のいずれの期間においても、外来患者背景に変化はなく、測定指標の変化は臨床決断支援システムの効果と判定してよいことが確認できた。

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た。バックグラウンド運用期間では、システムはバックグラウンドの稼働のみで、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る。

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、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、骨粗鬆症の病名がついており、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、支援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、処方がされず、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。

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、薬物療法支援ガイド、診療プロセスガイドを組み入れた臨床決断支援システムを電子カルテ・オーダーリングシステムに導入し、日常診療で検証することができた。最終的な医師の受け入れ度やアウトカム評価は今後の解析が待たれるが、研究実施中における定性的な評価においては、医師の受け入れは順調であり、また、今回の分析データから、腎機能などの患者アウトカムも改善しており、臨床決断支援システムの有効性が期待される。

本研究で開発された臨床決断支援システムは、汎用性を高めるため及び論理式を確認するために明示的なガイドをマニュアルで作成し、導入した。このプロセスは人工知能を用いた診療支援のプロトタイプとなり、教師データとなる診療データの変数やターゲットとなるアウトカムを本研究の解析結果から見出すことで、人工知能を広く診療に展開することが可能である。

医療における人工知能の活用については、これまででは画像（CT類、病理、皮膚、内視鏡）や診断（病名）が中心であり、教師データも比較的シンプルなものであった。今回の研究を通じて、患者単位を対象とした安全なケアに人工知能が導入できる可能性が明らかとなった。今後も研究を継続し、電子カルテ上の情報を適切に処理した上で人工知能を導入することで、診療プロセスを改善し、薬剤性有害事象の減少や、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の改善を目指したい。

#### E. 結論

薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドで構成された臨床決断支援システムを開発し、電子カル

テ・オーダーリングシステムに実装することで、診療プロセスや患者アウトカムを改善することができた。今回の研究を通じて、患者単位を対象とした安全なケアに人工知能が導入できる可能性が示唆された。今後、電子カルテ上の情報を適切に処理した上で人工知能を導入し、診療プロセス及び患者アウトカムを改善させる研究を継続したい。

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り、本研究を通じて、厚生労働省が進めている医療における ICT の有効活用のエビデンスを構築することができた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kakita H, Yoshimura S, Uchida K, Sakai N, Yamagami H, Morimoto T. The impact of endovascular therapy in patients with large ischemic core; Sub-analysis of RESCUE-Japan Registry 2. *Stroke* 2019 (in press).
- 2) Miura M, Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Nagao Y, Morimoto T. Endovascular therapy for middle cerebral artery M2 segment occlusion: subanalyses of RESCUE-Japan Registry 2. *J Neurointerv Surg* 2019 (in press).
- 3) 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.
- 4) Nagao K, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T; CURRENT AS registry investigators. Anemia in patients with severe aortic stenosis. *Sci Rep* 2019;9:1924.
  - 5) Kim K, Yamashita Y, Morimoto T, Kitai T, Yamane T, Ehara N, Kinoshita M, Kaji S, Amano H, Takase T, Hiramori S, Oi M, Akao M, Kobayashi Y, Toyofuku M, Izumi T, Tada T, Chen PM, Murata K, Tsuyuki Y, Saga S, Sasa T, Sakamoto J, Kinoshita M, Togi K, Mabuchi H, Takabayashi K, Shiomi H, Kato T, Makiyama T, Ono K, Furukawa Y, Kimura T. Risk factors for major bleeding during prolonged anticoagulation therapy in patients with venous thromboembolism: From the COMMAND VTE registry. *Thromb Haemost* 2019 (in press).
  - 6) Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, Oi M, Akao M, Kobayashi Y, Toyofuku M, Izumi T, Tada T, Chen PM, Murata K, Tsuyuki Y, Saga S, Sasa T, Sakamoto J, Kinoshita M, Togi K, Mabuchi H, Takabayashi K, Shiomi H, Kato T, Makiyama T, Ono K, Kimura T; COMMAND VTE registry investigators. Influence of baseline anemia on long-term clinical outcomes in patients with venous thromboembolism: From the COMMAND VTE registry. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47:444-453.
  - 7) Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, Oi M, Akao M, Kobayashi Y, Toyofuku M, Izumi T, Tada T, Chen P, Murata K, Tsuyuki Y, Saga S, Sasa T, Sakamoto J, Kinoshita M, Togi K, Mabuchi H, Takabayashi K, Shiomi H, Kato T, Makiyama T, Ono K, Kimura T; COMMAND VTE registry investigators. Validation of simplified PESI score for identification of low-risk patients with pulmonary embolism: From the COMMAND VTE Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019 (in press).
  - 8) Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, Morimoto T, Mehta Z. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018;392:387-399.
  - 9) Uchida K, Yoshimura S, Hiyama N, Oki Y, Matsumoto T, Tokuda R, Yamaura I, Saito S, Takeuchi M, Shigeta K, Araki H, \*Morimoto T. Clinical prediction rules to classify types of stroke at prehospital stage. *Stroke* 2018;49:1820-1827.
  - 10) Nakamura T, \*Morimoto T, Katsube K, Yamamori Y, Mashino J, Kikuchi K. Clinical

- characteristics of pyogenic spondylitis and psoas abscess at a tertiary care hospital: a retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res* 2018;13:302.
- 11) Takamura A, \*Morimoto T. Experience of receiving care by interns reduces psychological barrier of community residents to further care in Japan. *Rural Remote Health* 2018;18:4613.
  - 12) Natsuaki M, Morimoto T, Yamaji K, Watanabe H, Yoshikawa Y, Shiomi H, Nakagawa Y, Furukawa Y, Kadota K, Ando K, Akasaka T, Igarashi Hanaoka K, Kozuma K, Tanabe K, Morino Y, Muramatsu T, Kimura T; CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2, RESET and NEXT trial investigators. Prediction of thrombotic and bleeding events after percutaneous coronary intervention: CREDO-Kyoto thrombotic and bleeding risk scores. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008708.
  - 13) 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) Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, Oi M, Tada T, Murata K, Tsuyuki Y, Sakamoto J, Shiomi H, Makiyama T, Ono K, Kimura T. Influence of baseline thrombocytopenia on clinical outcomes in patients with venous thromboembolism: from the COMMAND VTE Registry. *American Heart Association Scientific Sessions 2018*, Chicago, USA. November 10-12, 2018.
  - 2) 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.
  - 3) Nakamura T, Ogawa M, Sonoyama T, Morimoto T. Clinical decision support system for appropriate medication orders in outpatient service. *35th International Conference of the International Society for Quality in Health Care*, Kuala Lumpur, Malaysia. September 23-26, 2018.
  - 4) 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.
  - 5) Uchida K, Yoshimura S, Hiyama N, Oki Y, Matsumoto T, Tokuda R, Yamaura I, Saito S, Takeuchi M, Shigeta K, Araki H, Morimoto T. Development and validation of clinical prediction rules to classify type of stroke at prehospital. *International Stroke Conference 2018*, Los Angeles, USA. January 24-26, 2018.
  - 6) Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T,

Hiramori S, Kim K, Ohi M, Kobayashi Y, Tada T, Murata K, Tsuyuki Y, J, Sakamoto J, Shiomi H, Ono K, Kimura T. Influence of baseline anemia on long-term clinical outcomes in patients with venous thromboembolism: from the COMMAND VTE registry. **第83回日本循環器学会学術集会**. 2019年3月29-31日. パシフィコ横浜, 神奈川県

- 7) Yaku H, Katoh T, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Yamamoto E, Kimura T. Long-term outcomes of functional decline during hospitalization in patients with acute decompensated heart failure. **第83回日本循環器学会学術集会**. 2019年3月29-31日. パシフィコ横浜, 神奈川県
- 8) 山本まるみ, 森本剛. 小児入院患者における鎮静や麻酔による有害事象の臨床疫学. **第9回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会**. 2018年6月16-17日. 三重県総合文化センター, 三重
- 9) 岡野裕紀, 森本剛. 市中病院の入院患者において、研修医が担当することによる患者アウトカムへの影響. **第9回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会**. 2018年6月16-17日. 三重県総合文化センター, 三重
- 10) 森本剛. 高齢者に対する安全なケア. **南宇和郡医師会 医療安全講演会**. 2018年10月20日. 老人保健施設なんぐん館, 愛媛

#### 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



導入された薬物療法支援ガイドー腎機能

研究分担者 太田 好紀 兵庫医科大学 医学部 講師

研究要旨

腎機能に関する薬物療法支援ガイドは、腎機能に応じて投与量変更が必要な薬剤に対して、処方時に腎機能と腎機能別推奨投与量を表示する機能である。今回、外来処方を要する全患者を対象として薬物療法支援ガイドを島根県立中央病院統合情報システム (IIMS) へ実装した。本研究では、医師が薬剤を処方する際に腎機能に応じた推奨投与量を表示させることにより、適正処方数や薬剤師による疑義照会回数が増加するかを検討することを目的とした。平成29年10月1日から平成30年9月30日までの1年間はバックグラウンドでのみ稼働させ (バックグラウンド運用期間)、平成30年10月1日から12月31日までの3ヶ月間は支援内容が画面に表示される期間 (画面表示期間) とし、それぞれ収集したデータを解析した。対象となる外来受診患者総数はバックグラウンド運用期間が6,331人、画面表示期間が3,595人であり、延べ処方数はバックグラウンド運用期間が34,074剤、画面表示期間が8,440剤であった。臨床決断支援システムによるアラートの対象となった患者人数はバックグラウンド運用期間で905人 (14.3%)、画面表示期間で350人 (9.7%) であり、ガイドが必要な処方が一定の割合で発生していた。画面表示期間におけるアラート表示後の処方変更数は、全アラート処方数511剤に対して45剤 (8.8%) の結果となったことにより、薬剤添付文書が推奨する薬剤推奨投与量と医療現場で処方される投与量に乖離があることが判明した。この乖離の原因を究明するべく、今後さらなる検証が必要である。

A. 研究目的

高齢化に伴い慢性腎臓病患者は増加の一途を辿り、2016年末時点の最も重症度の高い慢性透析患者数は32万9609人と報告された。一方、新規薬剤や既存薬剤の後発品など医療の現場で使用される薬剤も増加しつつある。腎機能に応じた適切な薬剤を適正な処方量で処方するため、我々は薬物療法支援ガイドを用いた研究を行っている。

腎機能に関する薬物療法支援ガイドの研究は、腎機能別推奨投与量の自動表示機能を島根県立中央病院統合情報システム (IIMS) へ実装し、システム導入前後で患者アウトカムを評価する。入院患者を対象に行った研究では、患者要因としての重度腎機能低下患者 ( $\text{CCr} < 30 \text{ mL/min}$ ) や薬剤要因としての抗凝固薬を含むハイリスク薬において医師の処方時に薬物療法支援ガイドを適用することで、

適正処方率が改善したことを報告した。

本研究は、腎機能に関する薬物療法支援ガイドの対象を外来患者に拡充した研究である。外来患者に薬剤を処方する際、腎機能に応じた推奨投与量を表示することにより、適正処方数や薬剤師による疑義照会回数が増加するかについて検討する。

B. 研究方法

平成28年度にIIMSの構造を分析し、外来患者を対象とする腎機能に関する薬物療法支援ガイドの作成及び開発を行った。本ガイドを搭載したIIMSは、現行の入院患者を対象としたカルテと同様に腎機能に応じた推奨投与量が表示される (図1)。推奨投与量が処方されない場合にはアラートが表示される。さらに、現行の入院患者を対象とした表示に加えて処方から遡って過去3か月以内

に腎機能評価や身長測定が無い場合にもアラートが表示される(図2)。推奨投与量が表示される対象画面は外来処方指示、救命救急処方指示、外来処置(注射専用)指示、外来処置(注射専用)カレンダーである。平成29年度はそれをIIMSに実装し、実際にアラートを表示することなくバックグラウンドで稼働させ、推奨投与量を表示する前、すなわちバックグラウンド運用期間のアラート件数のデータの抽出を行った(図3)。平成30年度は、バックグラウンド運用期間1年間のデータを収集し、解析を行い、併せて画面表示期間1年間のデータの抽出を開始した。令和元年9月まで画面表示期間1年のデータを収集し、最終データ収集後、解析を行う予定である。

実際の画面を以下に提示する。

図1：推奨投与量のガイド

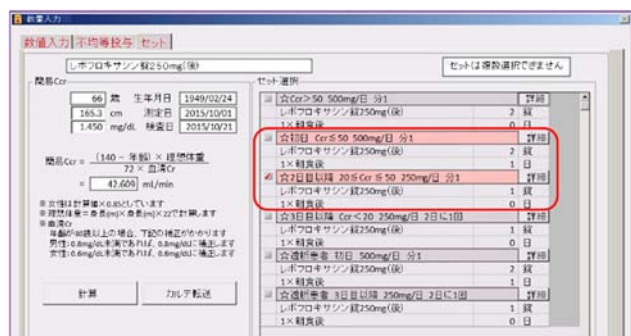


図2：腎機能評価および身長測定のアラート

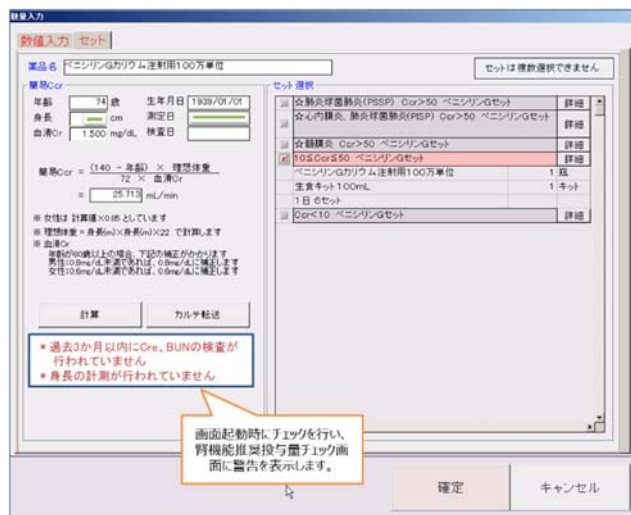


図3：薬物療法支援ガイド導入前



研究デザイン：前向きコホート研究  
 対象患者：18歳以上の外来通院患者  
 研究期間：臨床決断支援システム(処方時の入力支援機能)バックグラウンド運用期間(平成29年10月1日～平成30年9月30日)、画面表示期間(平成30年10月1日～令和元年9月30日)それぞれ1年間

主要評価項目：腎機能に応じて投与量変更が必要な薬剤の処方、腎機能別推奨投与量表示、腎機能別推奨投与量外処方、腎機能検査(Cre、BUN)及び検査日

副次的評価項目：薬剤性有害事象、潜在的有害事象、薬剤関連エラー(森本の方法による:Morimoto T. Qual Saf Health Care 2004)

適正処方数、疑義照会回数、インシデント・アクシデントレポート

(倫理面への配慮)

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。

本研究は外来患者を対象とした日常診療に加えて、薬剤処方時に腎機能に応じた推奨投与量を表示するのみであり、患者に何らかの介入や健康上



の不利益を与えることはない。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る。

### C. 研究結果

平成 29 年度は、上記方法論を作成し、平成 29 年 10 月 1 日に IIMS へ実装した。平成 29 年 10 月から平成 30 年 9 月までの 1 年間は薬物療法支援ガイドのバックグラウンド運用期間として、薬剤処方時の腎機能に応じた推奨投与量を表示せずに推奨投与量との差違について測定した。平成 30 年 10 月から令和元年 9 月までの 1 年間は薬物療法支援ガイドの画面表示期間として、薬剤処方時の腎機能に応じた推奨投与量を表示し、推奨投与量との差違及び推奨に対する対応について測定している。また、その結果生じる薬剤性有害事象への影響についても測定しており、薬剤性有害事象への影響に関する結果は別項に示す。

平成 29 年 10 月 1 日から平成 30 年 9 月 30 日までのバックグラウンド運用期間 1 年間と、平成 30 年 10 月 1 日から 12 月 31 日までの画面表示期間開始 3 ヶ月間に収集したデータを解析した。対象となる外来受診患者総数はバックグラウンド運用期間が 6,331 人、画面表示期間が 3,595 人であり、延べ処方数はバックグラウンド運用期間が 34,074 剤、画面表示期間が 8,440 剤であった。臨床決断支援システムによるアラートに関する結果を表 1 に示す。

表 1. 「臨床決断支援システム」によるアラートの現状

「臨床決断支援システム」によるアラート人数	
導入前, n (%)	905 (14.3)
導入後, n (%)	350 (9.7)

eGFR<60ml/min/1.73m <sup>2</sup> 未満のアラート人数	
導入前, n (%)	461 (23.3)
導入後, n (%)	181 (17.6)

「臨床決断支援システム」によるアラート処方数	
導入前, n (%)	2,522 (7.4)
導入後, n (%)	511 (6.1)

アラート後の処方変更数	
導入前, n (%)	15 (0.6)
導入後, n (%)	45 (8.8)

更に、画面表示期間の処方変更の有無について薬剤ごとに比較した結果を表 2 に示した。

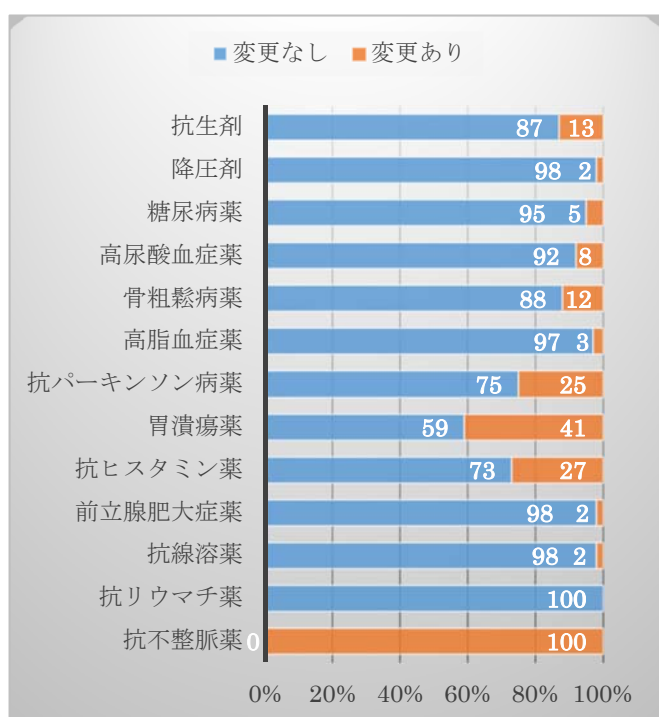
表 2. 推奨投与量アラート表示後の処方変更数を薬剤種類ごとにまとめた

	変更なし	変更あり
抗生剤, n (%)	139 (87)	20 (13)
降圧剤, n (%)	52 (98)	1 (2)
糖尿病薬, n (%)	94 (95)	5 (5)
高尿酸血症薬, n (%)	11 (92)	1 (8)
骨粗鬆病薬, n (%)	14 (88)	2 (12)
高脂血症薬, n (%)	37 (97)	1 (3)
抗パーキンソン病薬, n (%)	3 (75)	1 (25)
胃潰瘍薬, n (%)	10 (59)	7 (41)
抗ヒスタミン薬, n (%)	11 (73)	4 (27)

前立腺肥大症薬, n (%)	55 (98)	1 (2)
抗線溶薬, n (%)	39 (98)	1 (2)
抗リウマチ薬, n (%)	1 (100)	0 (0)
抗不整脈薬, n (%)	0 (0)	1 (100)

なお、薬剤ごとに処方変更の有無の割合を別に図4.に示した。

図 4. 推奨投与量アラート表示後の処方変更割合を薬剤種類ごとにグラフにまとめた



#### D. 考察

本研究は、平成 29 年 10 月 1 日に島根県立中央病院統合情報システム (IIMS) へ薬物療法支援ガイドを実装し、薬物療法支援ガイドの画面表示開始前後のデータについて令和元年度にコホート研究で最終評価をする予定である。

医師は腎機能に応じた、適切な薬剤を適正な処方量で処方することとされている。しかしながら、本邦において外来患者に対する医師の腎機能別の薬剤処方の実態は不明である。本研究は、実態調

査のためにまず薬物療法支援ガイドのバックグラウンド運用期間を評価し、画面表示期間に腎機能に応じた適正な処方量を表示することによって、適正処方数が改善されることが期待できる。平成 30 年度の解析結果では eGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満のアラート人数は臨床決断支援システムの導入前後通じて約 20%であり、腎機能が低下している外来患者の 5 人に 1 人は添付文書に基づく推奨投与量と乖離がある可能性が明らかになった。23ヶ国 49 研究をまとめた報告では、慢性腎臓病患者に対して不適切だと考えられる処方が、外来患者の 13~81%に発生していた (Int J Clin Pract 2017)。本研究は本邦で初となる腎機能低下患者に対して、推奨投与量との乖離がある処方の発生割合をまとめた報告である。しかしながら、平成 30 年 10 月 1 日から 12 月 31 日までの 3 ヶ月間のデータを解析すると、アラート後の処方変更数は 8.8%のみであった。本研究は薬剤添付文書で推奨される推奨投与量を採用しているが、推奨投与量と乖離があることをガイドしても 91.2%の症例で継続されており、その理由についてさらなる分析が必要である。

#### E. 結論

本研究により本邦の外来患者に対する腎機能に応じた適切な推奨投与量の薬剤投与に関する疫学が明らかになった。臨床決断支援システムが導入され、適正処方数が改善し、結果として薬剤性有害事象が減少し、より安全な診療が可能になることが期待される。しかしながら、医療現場では実際にガイドがなされても、薬剤添付文書に基づいた推奨投与量とは異なる処方が行われることが多いことも明らかになった。今後、薬剤添付文書による推奨投与量と医療現場における投与量との乖離の原因について検証する必要がある。

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. 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.

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



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

導入された薬物療法ガイドー注意喚起対象薬剤

研究分担者 園山 智宏 島根県立中央病院薬剤局臨床薬剤科 副科長

研究要旨

医薬品の適正使用の観点から、投与前もしくは投与期間中に検査を行うことが推奨されている医薬品について、過去の検査期日を元に検査の必要性を自動判断して、医師による処方時に注意喚起を画面表示する機能を電子カルテシステムに導入し、システム導入前後の検査の実施状況を比較することで、本システムが検査実施率に与える影響について評価する。

A. 研究目的

添付文書は、医薬品ごとにその適正使用に関する注意喚起が記載されている公的文書である。しかしながら、添付文書の情報量は多く、また医薬品の製造販売後に新たに認められたリスク等を踏まえ、常に最新の情報に基づいて改訂がなされることから、医療従事者は、最新の添付文書の記載内容を薬剤ごとに理解・把握することは難しい状況である。本研究では、添付文書の記載要領の中でも、薬剤投与中に見落としがちな投与期間中の定期的な検査に関する注意喚起に注目し、臨床決断支援システムに組み込まれた注意喚起の影響を評価しようとするものである。

B. 研究方法

投与前もしくは投与期間中に検査を行うことが推奨されている以下の9種類の医薬品について、過去の検査期日を元に、検査の必要性を自動判断し、処方時に注意喚起を行うシステムを電子カルテ内に導入した。システムがバックグラウンドで稼働される期間12ヶ月(バックグラウンド運用期間)と、実際に推奨画面が表示される期間12ヶ月(画面表示期間)とし、検査の実施状況について、画面表示開始前後を比較、検討する。

1. ビルダグリプチン：外来で過去3ヵ月間に、本薬剤の投与がない患者に本薬剤が処方された場合に、過去3ヵ月間のAST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ GTP、T-bil 検査の有無を検索し、1項目でも検査がなければ検査実施を自動的に推奨する。またその後の投与期間において、4ヵ月を超えて同検査の実施がない場合においても、検査実施を自動的に推奨する。

<根拠となった添付文書上の記載>

(重要な基本的注意)

肝機能障害(肝炎を含む)があらわれることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。(以下略)

2. 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、ニボルマブ(遺伝子組換え)、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)、アテゾリズマブ(遺伝子組換え)：外来で本薬剤の投与を受けている患者について、過去3ヵ月において、fT4、fT3、TSHのいずれの検査も実施されていない場合は、fT3、fT4及びTSHの検査実施を自動的に推奨する。

<根拠となった添付文書上の記載>

(重要な基本的注意：パゾパニブ塩酸塩)

甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

(重要な基本的注意：レゴラフェニブ水和物)

甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

(重要な基本的注意：アキシチニブ)

甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能低下症又は亢進症が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

(重要な基本的注意：スニチニブリンゴ酸塩)

甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行い、甲状腺機能障害を有する患者には投与開始前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は、甲状腺機能の検査を行うこと。なお、まれに甲状腺機能亢進に引き続き、甲状腺機能低下を認める症例が報告されているので、十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。

(重要な基本的注意：ニボルマブ（遺伝子組換え）)

甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

(重要な基本的注意：ペムプロリズマブ（遺伝子組

換え）

甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。

(重要な基本的注意：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）)

甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害が現れることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）等を行い、患者の状態を十分に観察する（また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮する）。

3. アミオダロン塩酸塩：外来で本薬剤の投与を受けている患者について、過去 1 年間において眼科受診歴（細隙灯検査の実施）がない場合は、眼科受診を自動的に推奨する。

<根拠となった添付文書上の記載>

(重要な基本的注意)

本剤の投与に際しては、下記の重大な副作用及び発現頻度の高い副作用に十分留意し（副作用の項参照）、頻回に患者の状態を観察するとともに、脈拍、血圧、心電図検査、心エコー検査を定期的実施すること。なお、諸検査は以下の表のとおり実施することが望ましい。

(4)眼

ほぼ全例で角膜色素沈着があらわれるが、通常は無症候性であり、細隙灯検査でのみ認められる。また、視覚暈輪、羞明、眼がかすむ等の視覚障害及び視神経炎があらわれることがある。

本報告では、バックグラウンド運用期間（平成 29

年10月1日～平成30年9月30日の1年間)と、画面表示期間(平成30年10月1日～平成30年12月31日の3か月間)での全患者数、対象薬剤の処方患者数、対象薬剤の処方数、(潜在)アラートの件数、対応する検査が行われた件数について調査した結果について報告する。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、通常の診療上の臨床所見を集積するため、患者からインフォームドコンセントは取得しない。また、本研究は、研究対象への医療的介入を行なうものではないため、ヘルシンキ宣言並びに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年12月22日文科科学省・厚生労働省)で求める、臨床研究計画の事前登録の要件には該当しない。

### C. 研究結果

画面表示開始前後でデータの比較が可能であった薬剤について、以下に結果を示す。なお、バックグラウンド運用期間のアラートありの件数は潜在的なアラート件数を、画面表示期間のアラートありの割合は対象薬剤の処方患者数に対する割合を示している。また、対応検査については、アラート表示後3か月以内に実施された場合を対応検査ありとし、アラートありに対する対応検査の割合を示している。

#### 1. 肝障害(ビルダグリブチン)

##### 1) バックグラウンド運用期間

患者数については、外来受診患者総数37,093名に対してビルダグリブチン処方患者数330名(0.89%)、アラートあり155名(47.0%)、対応検査あり44名(28.4%)であった。

また、処方数については、ビルダグリブチン処方数1,701件に対してアラートあり

643件(37.8%)、対応検査あり77件(12.0%)であった。

##### 2) 画面表示期間

患者数については、外来受診患者総数20,642名に対してビルダグリブチン処方患者数244名(1.18%)、アラートあり104名(42.6%)、対応検査あり13名(12.5%)であった。

また、処方数については、ビルダグリブチン処方数452件に対してアラートあり149件(33.0%)、対応検査あり15件(10.1%)であった。

#### 2. 甲状腺機能障害(レゴラフェニブ水和物)

##### 1) バックグラウンド運用期間

患者数については、外来受診患者総数37,093名に対してレゴラフェニブ水和物処方患者数20名(0.05%)、アラートあり11名(55.0%)、対応検査あり7名(63.6%)であった。

また、処方数については、レゴラフェニブ水和物処方数64件に対してアラートあり38件(59.4%)、対応検査あり11件(28.9%)であった。

##### 2) 画面表示期間

患者数については、外来受診患者総数20,642名に対してレゴラフェニブ水和物処方患者数13名(0.06%)、アラートあり2名(15.4%)、対応検査あり1名(50.0%)であった。

また、処方数については、レゴラフェニブ水和物処方数12件に対してアラートあり3件(25.0%)、対応検査あり2件(66.7%)であった。

### 3. 眼障害（アミオダロン塩酸塩）

#### 1) バックグラウンド運用期間

患者数については、外来受診患者総数 37,093 名に対してアミオダロン塩酸塩処方患者数 72 名 (0.19%)、アラートあり 64 名 (88.9%)、対応検査あり 3 名 (4.7%) であった。

また、処方数については、アミオダロン塩酸塩処方数 451 件に対してアラートあり 389 件 (86.3%)、対応検査あり 10 件 (2.6%) であった。

#### 2) 画面表示期間

患者数については、外来受診患者総数 20,642 名に対してアミオダロン塩酸塩処方患者数 54 名 (0.26%)、アラートあり 45 名 (83.3%)、対応検査あり 2 名 (4.2%) であった。

また、処方数については、アミオダロン塩酸塩処方数 111 件に対してアラートあり 87 件 (78.4%)、対応検査あり 3 件 (3.4%) であった。

### D. 考察

今回の結果について、バックグラウンド運用期間の 1 年間については、最終日から 3 ヶ月間の対応検査の有無も調査できているのに対し、画面表示期間の 3 ヶ月間については、対応検査の有無のみの調査となっている。したがって、3 ヶ月後の受診であれば、検査オーダーだけして検査は実施されていないというものは漏れてしまうこととなる。このため、実際には今後検査数は相当数増加するのではないかと考えられる。したがって、今回の調査結果では、画面表示開始前後での対応検査の実施率は現時点では一見大きな差はないように見えるが、最終的にはシステム導入により検査実施率が有意に向上するという

結果が得られる可能性がある。

### E. 結論

投与期間中の定期的な検査が必要な薬剤に対して、検査の必要性をシステムで自動判断し、医師の処方時に注意喚起を行う臨床決断支援システムを導入した。画面表示期間における検査の実施状況等に関して、今後もデータ収集を継続する。画面表示開始から 1 年後の最終データ収集時に、バックグラウンド運用期間との比較、検討を行い、検査実施率が向上することが認められれば、本システムにより、薬剤による有害事象の防止または緩和への効果が期待できる。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし

2. 学会発表  
該当なし

### 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



導入された診療プロセスガイド

研究分担者 中村 嗣 島根県立中央病院感染症科 部長

研究要旨

本邦では高齢化に伴い骨粗鬆症患者は増加しており、有病者は約1300万人、18万人が毎年大腿骨近位部骨折を起こし、うち2万7千人が超過死亡し、7万5千人に身体機能の低下が起こると推定されている。骨粗鬆症は予防医療が重要なCommon diseaseであるが、その診療には様々な診療科の医師が携わり、骨粗鬆症専門医でない者も多いことから、適切な予防医療を含む診療が行われているかは定かではない。

また、代表的な薬剤性続発性骨粗鬆症であるステロイド性骨粗鬆症も、同様の理由でガイドラインに基づいた診療が行われているかは不明である。原発性骨粗鬆症及びステロイド性骨粗鬆症治療薬のビスホスホネートは骨粗鬆症治療の第一選択薬の一つであるが、重大な副作用があり、適切な管理が必要であるものの、先述の理由よりガイドラインに基づいた管理が行われているかは定かではない。

本研究では骨粗鬆症患者における適正医療の実施を目的に、島根県立中央病院統合情報システム (IIMS) に新たな診療プロセスガイドとして骨粗鬆症診療ガイドラインを取り入れた骨粗鬆症の予防医療喚起機能を導入し、その有効性を検証するとともに、同患者における適正医療及び予防医療施行の現状について検証した。

平成29年10月よりバックグラウンドで臨床決断支援システムを導入し、潜在的な支援機会を測定した。平成30年10月からは、注意喚起や推奨医療について電子カルテ画面に表示を行い、医師の診療をガイドした。その結果、原発性骨粗鬆症に対してビスホスホネートが処方されている件数のうち、推奨検査が臨床決断支援システムにより実施された件数は0%から17%に上昇した。また、ステロイド性骨粗鬆症に対して、ビスホスホネート処方率が4.7%から7%、骨密度測定率が4%から12%に上昇した。これらの結果から、診療科横断的な診療プロセスガイドを組み入れた臨床決断支援システムの有効性が明らかとなった。

A. 研究目的

これまでの研究で多職種間情報共有システム及び臨床決断支援システムの有用性が示唆されており、その拡大及び応用が期待されている。本邦では高齢化に伴い骨粗鬆症患者が急増しているが、Common diseaseである同疾患の診療には専門医以外の多くの医師が携わっており、それ故に同疾患において適正医療が行われているかは不明である。また、代表的な続発性骨粗鬆症のステロイド性骨粗鬆症についても同様の理由で適正医療が実施されているかは不明である。骨粗鬆症は予防医療が重要な疾患であり、本研究では骨粗鬆症患者における予防医療を含む適正医療の実施を目標に、臨床決断支援システムに新たな診療プロセスガイドとして骨粗鬆症診療ガイドラインを取り入れた骨粗鬆症の予防医療喚起機能を導入し、以下①②によりその有効性を検証するとと

ともに、骨粗鬆症患者における適正医療及び予防医療の現状についての検証を行う。

- ① 原発性骨粗鬆症、及びステロイド性骨粗鬆症の、スクリーニング及びビスホスホネート処方開始が、骨粗鬆症ガイドライン (日本骨粗鬆症学会、2015) に基づき、適切に施行されているかを検証する。
- ② 電子カルテ・オーダーリングシステム (IIMS) に、ガイドラインに基づいた骨粗鬆症の予防医療喚起機能を導入し、この臨床決断支援システムの導入による推奨医療実施 (原発性骨粗鬆症及びステロイド性骨粗鬆症のスクリーニング及び適切なビスホスホネート処方開始) への効果を検証する。

## B. 研究方法

(デザイン) 前向きコホート研究

(対象) 島根県立中央病院の外来患者で、以下①～③のいずれかを満たす者；①骨粗鬆症の診断、②ビスホスホネート処方、③経口ステロイド3か月以上の内服

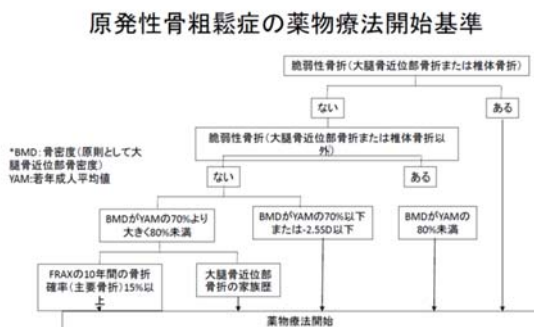
### 【臨床決断支援システムの導入法】

ガイドラインに基づいた骨粗鬆症の推奨医療喚起機能による臨床決断システムを平成29年10月1日よりIIMSに導入した。導入後3ヶ月間はテスト期間とし、注意喚起アラートは電子カルテ上には表示させず、バックグラウンドでのみ稼働させ、同システムの問題点の検証及び患者背景、潜在的アラートの発動状況を検証し、システム上の問題を認めた場合はこれを修正する。平成30年10月1日より同注意喚起アラートを電子カルテ上に表示し、同システムによる骨粗鬆症患者での推奨医療実施への効果について検証する。

### 【骨粗鬆症診療ガイドラインに基づく診療決断支援システム】

骨粗鬆症ガイドライン（日本骨粗鬆症学会、2015）：図1、3に基づき、以下①②の推奨医療喚起を行う。（図2、4）

図1：原発性骨粗鬆症薬物療法開始基準（骨粗鬆症ガイドライン2015より）



① 対象：原発性骨粗鬆症又は骨粗鬆症の病名を有する患者

I. 過去1年以内に骨密度検査が無い場合

→骨密度検査を推奨

II. ビスホスホネート初回投与時\*

→過去3か月以内に血清Ca, P, Mg, Cre, BUN及び骨密度検査が無い場合には同検査を推奨 (\*過去3か月に同処方の無い者)

図2:原発性骨粗鬆症への推奨医療喚起画面の実例

### 原発性骨粗鬆症へのビスホスホネート初回投与時の予防医療喚起画面

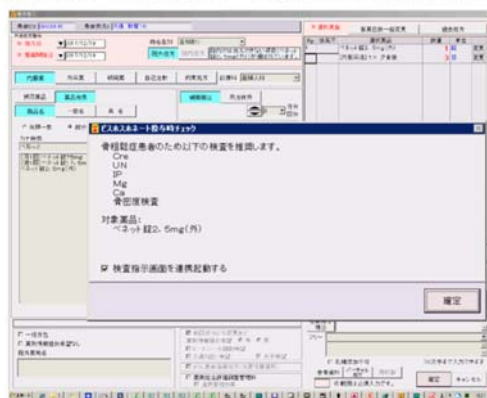
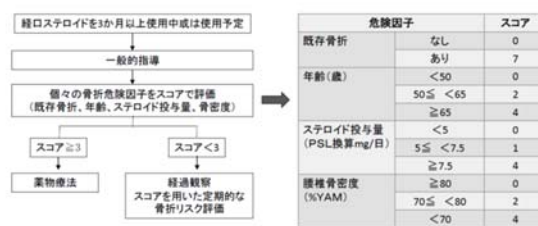


図3:ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準（骨粗鬆症ガイドライン2015より）

### ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準



② 対象：ステロイド性骨粗鬆症ハイリスク患者＝経口ステロイドを3か月以上使用中の外来患者

I. ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準<sup>†</sup>に該当する場合

→ビスホスホネート処方を推奨

II. ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準<sup>†</sup>に該当しない場合

→骨折歴の確認を推奨

### III. 過去1年間に骨密度検査がない場合

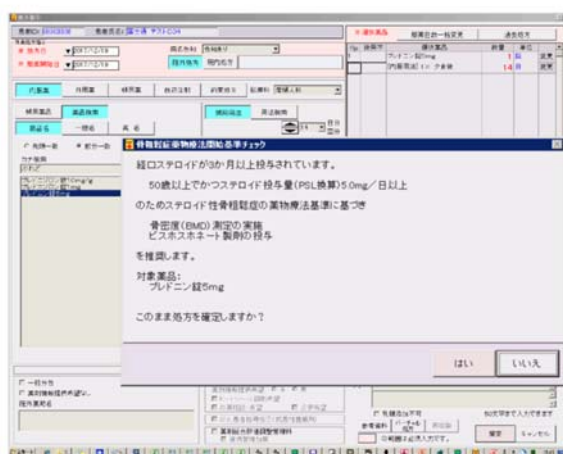
→骨密度測定を推奨

†ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

1. ステロイド投与量 (PSL換算)  $\geq 7.5\text{mg/日}$
2. 65歳以上
3. 50歳以上&ステロイド投与量 (PSL換算)  $5\text{mg/日}$ 以上
4. 骨密度70%以下
5. 骨密度70~80%&ステロイド投与量 $5.0\text{mg/日}$ 以上
6. 骨密度70~80%&50歳以上

図4：ステロイド性骨粗鬆症への予防医療喚起画面の一例

続発性骨粗鬆症への予防医療喚起画面



#### 【主要評価項目】

ビスホスホネート製剤投与、骨粗鬆症の予防医療喚起表示、骨密度 (BMD) 測定、骨代謝マーカ測定、腎機能測定

#### 【副次評価項目】

薬剤性有害事象、潜在的有害事象、薬剤関連エラー、適正処方数、疑義紹介、インシデント・アクシデントレポート

(倫理面への配慮)

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。本研究は、研究対象への医療的介入を行なうものではないため、ヘルシンキ宣言並びに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年 12 月 22 日 文部科学省・厚生労働省) で求める臨床研究計画の事前登録の要件には該当しない。また、本研究は、通常の診療上の臨床所見を集積するため、患者からインフォームドコンセントは取得しない。

### C. 研究結果

骨粗鬆症診療ガイドラインに基づいた臨床決断支援システムはバックグラウンド運用期間1年間の観察期間を終了したが、画面表示期間は現在も継続中である (通算1年)。そのため、画面表示開始から3ヶ月間 (平成30年10月1日から12月31日まで) における解析結果を報告する。

#### 1) 原発性骨粗鬆症 (表 1、表 2)

研究期間中 (平成 29 年 10 月 1 日から平成 30 年 12 月 31 日まで) のビスホスホネート総処方数は 2,811 件で、うち画面表示期間は 629 件 (22%) であった。医師経験年数の平均と標準偏差は  $23 \pm 9$  年で、内科系診療科 (総合診療科、循環器科、消化器科、肝臓内科、呼吸器科、神経内科、リウマチ・アレルギー科、内分泌代謝科、血液腫瘍科) による処方数は 1,883 件 (68%) を占めていた。このビスホスホネート処方 2,811 件のうち、原発性骨粗鬆症患者と診断された患者への処方数は 2,650 件 (94%) であり、そのうち骨密度検査推奨のアラート (図2) が発動した処方数は 1,939 件 (73%)、その後検査が実施されたのは全期間で 106 件 (5.5%) であった。ビスホスホネート初回投与にあたる処方数は 196 件 (7.0%) で、これに対し表示された初回投与時のアラート数は 185 件 (94%)、骨塩

定量検査推奨アラートは 43 件 (22%)、血液検査推奨アラートは 22 件 (11%)、その他検査推奨アラートは 9 件 (4.6%) であった。

画面表示開始前後で比較すると、ビスホスホネート処方における骨密度検査推奨アラートは減少し、検査実施率は増加する傾向がみられた。更に、ビスホスホネート初回投与に該当する処方でも、骨塩定量検査、血液検査、その他検査の実施率についても増加する傾向を認めた。

## 2) ステロイド性骨粗鬆症 (表 3、表 4)

研究期間中 (平成29年10月1日から平成30年12月31日まで) のステロイド総処方数は6,930件で、うち画面表示期間は1,469件 (21%) であった。医師経験年数の平均と標準偏差は23±9年で、内科系診療科 (総合診療科、感染症科、循環器科、消化器科、肝臓内科、呼吸器科、神経内科、リウマチ・アレルギー科、内分泌代謝科、血液腫瘍科、臨床腫瘍科) より処方されたステロイド総処方数は4,578件 (67%) であった。アラート理由では「65歳以上」が3,117件 (45%) で最も多かった。研究期間中に処方されたステロイドのうち、「3ヶ月以上にわたり使用されている経口ステロイド」に該当する処方は4,791件 (69%) で、このうち、ビスホスホネート処方推奨は2,241件 (47%)、骨折歴確認推奨は777件 (16%)、骨密度測定推奨は4,105件 (86%) で発生し、その後実際にビスホスホネート処方が実施されたのは115件 (5.1%)、骨密度測定が実施されたのは223件 (5.4%) であった。

「3ヶ月以上にわたり使用されている経口ステロイド」に該当するステロイド処方4,791件に対し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 (3,752 件)		画面表示期間 (1,039 件)	
	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 (47)	82 (4.7)	478 (46)	33 (7)
骨密度測定推奨	3,339 (89)	132 (4.0)	766 (74)	91 (12)

## D. 考察

臨床決断支援システムの導入により、原発性骨粗鬆症に関しては推奨検査実施率、ビスホスホネート投与件数共に増加した。ステロイド性骨粗鬆症に関しては、ビスホスホネートの処方件数の増加は見られなかったが、骨密度検査実施率は増加した。検査推奨のアラートに対しては対応がされるものの、処方推奨のアラートに関しては他の事項を検討して慎重に行っている可能性があるが、本システムは臨床決断支援に役立つと考えられる。

この臨床決断支援システムは、明示的なガイドラインを元に作成することができ、あらゆる電子カルテ・オーダーリングシステムに実装可能であるため、今後の発展が期待される。

## E. 結論

本邦における原発性骨粗鬆症及びステロイド性骨粗鬆症について、診療ガイドラインに基づいた診療の実施率が低い可能性が示唆された。本研究の結果、ガイドラインに基づく臨床決断支援システムを用いることで、適切な骨粗鬆症診療及び予防医療の実施率が向上することが実証された。今後本邦において重要となる骨粗鬆症について戦略的な予防医療を行う上で、ICT を利用した臨床決断支援システムは重要であると考えられる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 中村 嗣、園山智宏、小川将也、大谷真紀、小阪真二、森本 剛。外来患者への適切な投薬指示のための臨床決定支援システム。島根県立中央病院雑誌 2018;43:17-22.

### 2. 学会発表

- 1) Nakamura T, Ogawa M, Sonoyama T, Morimoto T. Clinical decision support system for appropriate medication orders in outpatient service. *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

表 1：患者特性（原発性骨粗鬆症）

項目	all (n=2,811) n (%) or mean±sd
画面表示期間	629 (22)
内科系診療科	1,883 (68)
診療科詳細	
血液腫瘍科	255 (9.07)
循環器科	76 (2.70)
内分泌代謝科	8 (0.28)
消化器科	99 (10.64)
総合診療科	424 (15.08)
肝臓内科	20 (0.71)
神経内科	163 (5.80)
リウマチ・アレルギー科	564 (20.06)
呼吸器科	74 (2.63)
心臓血管外科	18 (0.64)
皮膚科	30 (1.07)
産婦人科	38 (1.35)
腎臓科	142 (5.05)
乳腺科	58 (9.18)
脳神経外科	2 (0.07)
整形外科	396 (14.09)
耳鼻咽喉科	8 (0.28)
呼吸器外科	9 (0.32)
外科	4 (0.14)
薬剤局	23 (0.82)
医師経験年数	23±9
骨粗鬆症患者	2,650 (94)
骨粗鬆症患者の骨密度検査アラート	
対象外	161 (5.73)
なし	711 (25.29)
あり	1,939 (68.98)
ビスホスホネート初回投与	196 (7.0)
ビスホスホネート初回投与時アラート	

対象外	2,615 (93.03)
なし	11 (0.39)
あり	185 (6.58)
骨粗鬆症患者の検査有無	
対象外	872 (31.02)
なし	1,833 (65.21)
あり	106 (3.77)
ビスホスホネート初回投与時骨塩定 量	
対象外	2,626 (93.42)
なし	142 (5.05)
あり	43 (1.53)
ビスホスホネート初回投与時血液検 査	
対象外	2,626 (93.42)
なし	163 (5.80)
あり	22 (0.78)
ビスホスホネート初回投与時検査有 無	
対象外	2,626 (93.42)
なし	176 (6.26)
あり	9 (0.32)

---

表 2：原発性骨粗鬆症に関する画面表示開始前後での単変量解析

項目	バックグラウンド運用期間	画面表示期間	p-value
	(n=2,182)	(n=629)	
	no(%) or mean	± sd	
内科系診療科	1,476 (68)	40 (65)	0.161
医師経験年数	23±9	23±8	0.5808
骨粗鬆症患者	2,077 (95)	573 (91)	0.000 *
骨粗鬆症患者の骨密度検査アラート			0.000 *
対象外	105 (4.81)	56 (8.90)	
なし	491 (22.50)	220 (34.98)	
あり	1,586 (72.69)	353 (56.12)	
ビスホスホネート初回投与	136 (6.2)	60 (9.5)	0.004 *
ビスホスホネート初回投与时アラート			0.002 *
対象外	2,046 (93.77)	569 (90.46)	
なし	5 (0.23)	6 (0.95)	
あり	131 (6.00)	54 (8.59)	
骨粗鬆症患者の検査有無			0.000 *
対象外	596 (27.31)	276 (43.88)	
なし	1,518 (69.57)	315 (50.08)	
あり	68 (3.12)	38 (6.04)	
ビスホスホネート初回投与时骨塩定量			0.002 *
対象外	2,051 (94.00)	575 (91.41)	
なし	107 (4.90)	35 (5.56)	
あり	24 (1.10)	19 (3.02)	
ビスホスホネート初回投与时血液検査			0.000 *
対象外	2,051 (94.00)	575 (91.41)	
なし	129 (5.91)	34 (5.41)	
あり	2 (0.09)	20 (3.18)	
ビスホスホネート初回投与时検査有無			0.000 *
対象外	2,051 (94.00)	575 (91.41)	
なし	131 (6.00)	45 (7.15)	
あり	0 (0.00)	9 (1.43)	



表 3 : 患者特性 (ステロイド骨粗鬆症)

項目	All (n=6,930)
	n (%) or mean±sd
画面表示期間	1,469 (21)
内科系診療科	4,578 (67)
診療科詳細	
血液腫瘍科	911 (13.15)
循環器科	63 (0.91)
臨床腫瘍科	5 (0.07)
内分泌代謝科	209 (3.02)
消化器科	625 (9.02)
総合診療科	778 (11.23)
感染症科	1 (0.01)
肝臓内科	46 (0.66)
神経内科	351 (5.06)
リウマチ・アレルギー科	933 (13.46)
呼吸器科	656 (9.47)
心臓血管外科	9 (0.13)
皮膚科	146 (2.11)
救命救急科	27 (0.39)
産婦人科	7 (0.10)
集中治療科	1 (0.01)
形成外科	3 (0.04)
腎臓科	398 (5.74)
眼科	22 (0.32)
乳腺科	228 (3.29)
新生児科	30 (0.43)
脳神経外科	56 (0.81)
整形外科	33 (0.48)
耳鼻咽喉科	169 (2.44)
小児科	516 (7.45)
放射線科	1 (0.01)
呼吸器外科	245 (3.54)
歯科口腔外科	2 (0.03)

外科	225 (3.25)
泌尿器科	160 (2.31)
薬剤局	73 (1.05)
その他	1 (0.01)
アラート理由	
該当なし	2,916 (42.08)
PSL 換算 7.5mg 以上	307 (4.43)
50 歳以上 & PSL 換算 5mg 以上	522 (7.53)
65 歳以上	3,117 (44.98)
骨密度 70%以下	53 (0.76)
骨密度 70-80% & PSL 換算 5.0mg 以上	11 (0.16)
骨密度 70-80% & 50 歳以上	4 (0.06)
医師経験年数	23 ± 9
3 か月以上のステロイド連用	4,791 (69)
ビスホスホネート処方推奨有無	
対象外	2,916 (42.08)
なし	1,773 (25.58)
あり	2,241 (32.34)
骨折歴確認推奨有無	
対象外	6,153 (88.79)
なし	0 (0.0)
あり	777 (11.21)
骨密度測定推奨有無	
対象外	2,139 (30.87)
なし	686 (9.90)
あり	4,105 (59.24)
ビスホスホネート処方実施有無	
対象外	4,689 (67.66)
なし	2,126 (30.68)
あり	115 (1.66)
骨密度測定実施有無	
対象外	2,825 (40.76)
なし	3,882 (56.02)
あり	223 (3.22)

表 4：ステロイド骨粗鬆症に関する画面表示開始前後での単変量解析

項目	バックグラウンド 運用期間 (n=5,461)	画面表示期間 (n=1,469)	p-value
	n (%) or mean	± sd	
内科系診療科	3,634 (67)	944 (65)	0.109
アラート理由			0.129
該当なし	2,338 (42.81)	578 (39.35)	
PSL 換算 7.5mg 以上	245 (4.49)	62 (4.22)	
50 歳以上 & PSL 換算 5mg 以上	410 (7.51)	112 (7.62)	
65 歳以上	2,418 (44.28)	699 (47.58)	
骨密度 70%以下	41 (0.75)	12 (0.82)	
骨密度 70-80% & PSL 換算 5.0mg 以上	7 (0.13)	4 (0.27)	
骨密度 70-80% & 50 歳以上	2 (0.04)	2 (0.14)	
医師経験年数	23±9	23±9	0.3129
3 か月以上のステロイド連用	3,752 (69)	1,039 (71)	0.136
ビスホスホネート処方推奨有無			0.018 *
対象外	2,338 (42.81)	578 (39.35)	
なし	1,360 (24.90)	413 (28.11)	
あり	1,763 (32.28)	478 (32.54)	
骨折歴確認推奨有無			0.12
対象外	4,832 (88.28)	1,321 (89.93)	
なし	0 (0.00)	0 (0.00)	
あり	629 (11.52)	14 (10.07)	
骨密度測定推奨有無			0.000 *
対象外	1,709 (31.29)	430 (29.27)	
なし	413 (7.56)	273 (18.58)	
あり	3,339 (61.14)	766 (52.14)	
ビスホスホネート処方実施有無			0.137
対象外	3,698 (67.72)	991 (67.46)	
なし	1,681 (30.78)	445 (30.29)	
あり	82 (1.50)	33 (2.25)	
骨密度測定実施有無			0.000 *
対象外	2,122 (38.86)	703 (47.86)	
なし	3,207 (58.73)	675 (45.95)	
あり	132 (2.42)	91 (6.19)	



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/1.73m<sup>2</sup>) 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ヶ月に同処方がなされていない）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か月にそれぞれ、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



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kakita H, Yoshimura S, Uchida K, Sakai N, Yamagami H, <u>Morimoto T.</u>	The impact of endovascular therapy in patients with large ischemic core; Sub-analysis of RESCUE-Japan Registry 2.	Stroke	IN	PRESS	2019
Miura M, Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Nagao Y, <u>Morimoto T.</u>	Endovascular therapy for middle cerebral artery M2 segment occlusion: subanalyses of RESCUE-Japan Registry 2.	J Neurointerv Surg	IN	PRESS	2019
Yamamoto M, <u>Ohta Y, Sakuma M, Takeuchi J, Matsumoto C, *Morimoto T.</u>	Association between heart rate on admission and in-hospital mortality among general inpatients: Insights from Japan Adverse Drug Events (JADE) Study.	Medicine	98	e15165	2019
Nagao K, Taniguchi T, <u>Morimoto T</u> , Shiomi H, Ando K, Kahanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T; CURRENT AS registry investigators.	Anemia in patients with severe aortic stenosis.	Sci Rep	9	1924	2019

Kim K, Yamashita Y, <b>Morimoto T</b> , Kitai T, Yamane T, Ehara N, Kinoshita M, Kaji S, Amano H, Takase T, Hiramori S, Oi M, Akao M, Kobayashi Y, Toyofuku M, Izumi T, Tada T, Chen PM, Murata K, Tsuyuki Y, Saga S, Sasa T, Sakamoto J, Kinoshita M, Togi K, Mabuchi H, Takabayashi K, Shiomi H, Kato T, Makiyama T, Ono K, Furukawa Y, Kimura T.	Risk factors for major bleeding during prolonged anticoagulation therapy in patients with deep vein thrombosis: From the COMMAND VTE registry.	Thromb Haemostasis	IN	PRESS	2019
Yamashita Y, <b>Morimoto T</b> , Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, Oi M, Akao M, Kobayashi Y, Toyofuku M, Izumi T, Tada T, Chen PM, Murata K, Tsuyuki Y, Saga S, Sasa T, Sakamoto J, Kinoshita M, Togi K, Mabuchi H, Takabayashi K, Shiomi H, Kato T, Makiyama T, Ono K, Kimura T; COMMAND VTE registry investigators.	Influence of baseline anemia on long-term clinical outcomes in patients with venous thromboembolism: From the COMMAND VTE registry.	J Thromb Thrombolysis	47	444-453	2019
Yamashita Y, <b>Morimoto T</b> , Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, Oi M, Akao M, Kobayashi Y, Toyofuku M, Izumi T, Tada T, Chen P, Murata K, Tsuyuki Y, Saga S, Sasa T, Sakamoto J, Kinoshita M, Togi K, Mabuchi H, Takabayashi K, Shiomi H, Kato T, Makiyama T, Ono K, Kimura T; COMMAND VTE registry investigators.	Validation of simplified PESI score for identification of low-risk patients with pulmonary embolism: From the COMMAND VTE Registry.	Eur Heart J Acute Cardiovasc Care	IN	PRESS	2019
Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, <b>Morimoto T</b> , Mehta Z.	Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials.	Lancet	392	387-399	2018
Uchida K, Yoshimura S, Hiyanuma N, Oki Y, Matsumoto T, Tokuda R, Yamaura I, Saito S, Takeuchi M, Shigeta K, Arakaki H, <b>*Morimoto T</b> .	Clinical prediction rules to classify types of stroke at prehospital stage.	Stroke	49	1820-1827	2018

Nakamura T, <b>*Morimoto T</b> , Katsube K, Yamamori Y, Mashino J, Kikuchi K.	Clinical characteristics of pyogenic spondylitis and psoas abscess at a tertiary care hospital: a retrospective cohort study.	J Orthop Surg Res	13	302	2018
Takamura A, <b>*Morimoto T</b> .	Experience of receiving care by interns reduces psychological barrier of community residents to further care in Japan.	Rural Remote Health	18	4613	2018
Natsuaki M, <b>Morimoto T</b> , Yamaji K, Watanabe H, Yoshikawa Y, Shiomi H, Nakagawa Y, Furukawa Y, Kadota K, Ando K, Akasaka T, Igarashi Hanako K, Kozuma K, Tanabe K, Morino Y, Muramatsu T, Kimura T; CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2, RESET and NEXT trial investigators.	Prediction of thrombotic and bleeding events after percutaneous coronary intervention: CREDO-Kyoto thrombotic and bleeding risk scores.	J Am Heart Assoc	7	e008708	2018
Takahashi Y, <b>Sakuma M</b> , Murayama H, <b>*Morimoto T</b> .	Effect of baseline renal and hepatic function on the incidence of adverse drug events: The Japan Adverse Drug Events study.	Drug Metab Pers Ther	33	165-173	2018







平成30年度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)

## 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

平成30年度第3回研究会議

研究代表者

森本 剛



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 研究会構成・出席予定者

担当官庁

厚生労働省 大臣官房厚生科学課

藤巻 寿子 先生

江本 啓佑 先生

- 研究代表者
  - 森本 剛
- 分担研究者
  - 中村 嗣
  - 園山 智宏
  - 松本 知沙
  - 作間 未織
  - 太田 好紀
  - 武内 治郎
- 共同研究者
  - 綾仁 信貴
  - 村山 弘樹
  - 高橋 悠里
  - 岩崎 人士
  - 和田 隆平

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 議事

<開会>

ご挨拶・出席者紹介

【議題】

- |                          |    |
|--------------------------|----|
| 1. 研究の背景及び計画             | 森本 |
| 2. 導入された薬物療法支援ガイドー腎機能    | 太田 |
| 3. 導入された薬物療法ガイドー注意喚起対象薬剤 | 園山 |
| 4. 導入された診療プロセスガイド        | 中村 |
| 5. 導入前後のコホート研究データ        | 作間 |
| 6. 研究総括                  | 森本 |
| 7. 総合討論                  |    |
| 8. 監督官庁からの総括コメント         |    |

御礼

<閉会>

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成30年度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)

## 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

研究の背景及び計画

研究代表者

森本 剛



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 第1回研究会議議事録

【平成30年5月15日(火) 島根県立中央病院 会議室】

1. 中間データの確認及び修正
  - ✓ データ出力形式の確認
  - ✓ データ加工方式の確定
2. 臨床決断支援システムの表示スケジュール
  - ✓ 平成30年10月1日
  - ✓ 医療従事者向けの事前ガイダンス(9月)
3. 臨床決断支援システムの内容確認
  - ✓ 新規免疫チェックポイント阻害薬の追加
  - ✓ 甲状腺機能検査の項目追加(ft3)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 第2回研究会議議事録

【平成30年11月13日(火) 熊本大学医学部 会議室】

1. 中間データの確認
  - ✓ 抽出データの確認
  - ✓ データ加工方式の修正
2. 臨床決断支援システムの開始後チェック
  - ✓ 平成30年10月1日開始より1ヶ月の経過
3. 論文化作業
  - ✓ 入院患者における多剤併用療法の影響

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 平成30年度の研究結果

- 臨床決断支援システムの導入
  - 外来患者対象
  - 薬物療法支援ガイド
    - 腎機能別推奨投与量
    - 注意喚起対象薬剤
  - 診療プロセスガイド
    - 骨粗鬆症ガイドライン
- 前向きコホート研究
  - アウトカム
    - プロセス
    - 患者アウトカム

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



Taipei Municipal Wanfang Hospital Meeting  
March 5-6, 2019

## Effectiveness of clinical decision support system

Takeshi Morimoto, MD, PhD, MPH

Professor of Medicine, Department of Clinical Epidemiology

Vice-Director, Center for Clinical Research and Education

Staff Physician, Division of General Internal Medicine

Hyogo College of Medicine and Hospital

Research Lead, Research Group on Deployment

of ICT/AI in Clinical Practice, Ministry of Health, Japan



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



**臺北市立萬芳醫院** - 委託財團法人臺北醫學大學辦理  
 Taipei Municipal Wanfang Hospital (Managed by Taipei Medical University)

**Welcome Schedule**

Date : 2019 /03 / 05 Tuesday  
 Time : 09:00 – 09:30  
 Place : Meeting Room 3th

Guests :

1. Takeshi Morimoto, Professor of Medicine, Hyogo College of Medicine
2. Mio Sakuma, Senior Assistant Professor of Medicine, Hyogo College of Medicine
3. Tsukasa Nakamura, Director, Shimane Prefectural Central Hospital
4. Nobutaka Ayani, Senior Assistant Professor of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

Attendees :

1. Ta-Liang Chen, M.D., Superintendent
2. Yu-Ting Tai, M.D., Director of Medical Quality Department
3. Laura Cheng, Manager of Education and Research, Department of Pharmacy
4. Roger Wu, Manager of International Medical Center

Program : ※Language : English

Time	Schedule	Place
09 : 00-09 : 05	Welcome Note	3 <sup>th</sup> Meeting Room
09 : 05-09 : 15	Introduction of Wanfang Hospital	
09 : 15-09 : 25	Medication Safety System in Wanfang Hospital (Department of Pharmacy)	
09 : 25-09 : 30	Discussions and Group Photo	



OF MEDICINE



**臺北市立萬芳醫院** - 委託財團法人臺北醫學大學辦理  
 Taipei Municipal Wanfang Hospital (Managed by Taipei Medical University)

**Welcome Schedule**

Date : 2019 /03 / 06 Wednesday  
 Time : 14:00 – 16:30  
 Place : Meeting Room 7

Guests :

1. Takeshi Morimoto, Professor of Medicine, Hyogo College of Medicine
2. Mio Sakuma, Senior Assistant Professor of Medicine, Hyogo College of Medicine
3. Tsukasa Nakamura, Director, Shimane Prefectural Central Hospital
4. Nobutaka Ayani, Senior Assistant Professor of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

Attendees :

1. Ming-Chih Yu, M.D., Deputy Superintendent
2. Tso-Hsiao Chen, M.D., Deputy Superintendent
3. Yu-Ting Tai, M.D., Director of Medical Quality Department
4. Mei-Fang Chen, Manager of Patient Safety Section
5. Roger Wu, Manager of International Medical Center


Program : ※Language : English

Time	Schedule	Departments	Place
14 : 00-14 : 05	Welcome note	WanFang Hospital	7 <sup>th</sup> Meeting Room
14 : 05-14 : 45	AERS system in Wanfang Hospital	Medical Quality Department	
14 : 45-15 : 25	CDSS(Clinical decision support system) effectiveness in hospital inpatients	Hyogo College of Medicine	
15 : 25-16 : 20	Cooperation Discussions	WanFang Hospital	
16 : 20-16 : 30	Group Photo	WanFang Hospital	



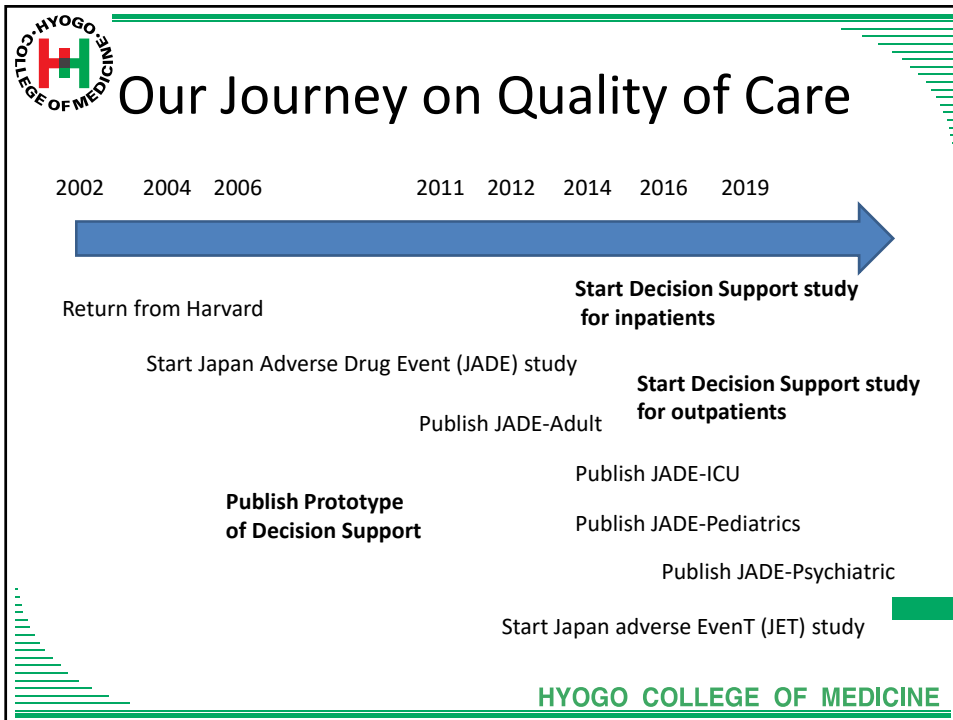
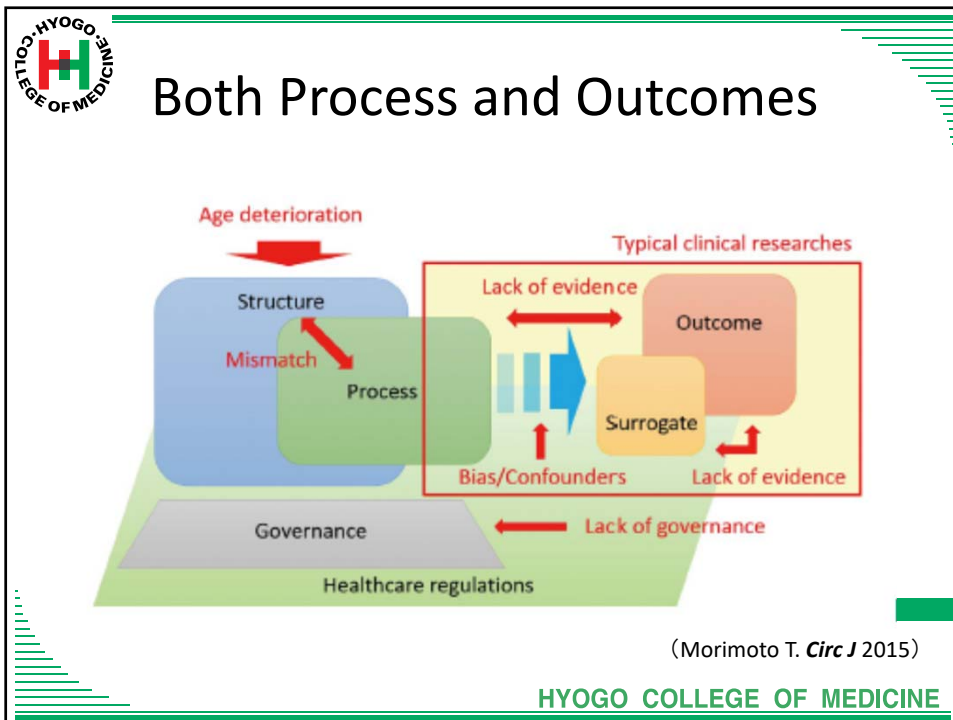
OF MEDICINE



 **Members of Research Group**

- Research Lead
  - **Takeshi Morimoto** (Hyogo College of Medicine)
- Members
  - **Tsukasa Nakamura**, Tomohiro Sonoyama, Shinji Kosaka (Shimane Prefectural General Hospital)
  - **Mio Sakuma**, Yoshinori Ohta, Jiro Takeuchi, *Graduate Students* (Hyogo College of Medicine)
  - Chisa Matsumoto (Tokyo Medical University)
  - **Nobutaka Ayani** (Kyoto Prefectural University of Medicine)
  - Techno Project Japan Co.
  - Nexis Co., Ltd.

**HYOGO COLLEGE OF MEDICINE**





## Leading Center in Japan

- **Nakamura T**, Takahashi O, Matsui K, Shimizu S, Setoyama M, Nakagawa M, Fukui T, \***Morimoto T**. Clinical prediction rules for **bacteremia and in-hospital death based on clinical data** at the time of blood withdrawal for culture: an evaluation of their development and use. *J Eval Clin Pract* 2006;12:692-703.
- \***Morimoto T**, **Sakuma M**, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, Fukui T, Saito M, Hiraide A, Bates DW. Incidence of **adverse drug events and medication errors** in Japan: the JADE study. *J Gen Intern Med* 2011;26:148-53.
- **Sakuma M**, \***Morimoto T**. Adverse drug events due to **potentially inappropriate medications**. *Arch Intern Med* 2011;171:1959.
- **Sakuma M**, \***Morimoto T**, Matsui K, Seki S, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, Fukui T, Saito M, Hiraide A, Bates DW. Epidemiology of **potentially inappropriate medication** use in elderly patients in Japanese acute care hospitals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:386-92.
- Tanaka B, **Sakuma M**, Ohtani M, Toshiro J, Matsumura T, \***Morimoto T**. Incidence and risk factors of **hospital falls** on long-term care wards in Japan. *J Eval Clin Pract* 2012;18:572-7.
- **Sakuma M**, Bates DW, \***Morimoto T**. Clinical prediction rule to **identify high-risk inpatients** for adverse drug events: the JADE Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:1221-6.
- **Sakuma M**, Ida H, **Nakamura T**, Ohta Y, Yamamoto K, Seki S, Hiroi K, Kikuchi K, Nakayama K, Bates DW, \***Morimoto T**. Adverse drug events and medication errors in Japanese **pediatric inpatients**: A retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf* 2014;23:830-7.
- Ohta Y, **Sakuma M**, Koike K, Bates DW, **Morimoto T**. Influence of adverse drug events on morbidity and mortality in **intensive care units**: the JADE study. *Int J Qual Health Care* 2014;26:573-8.

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



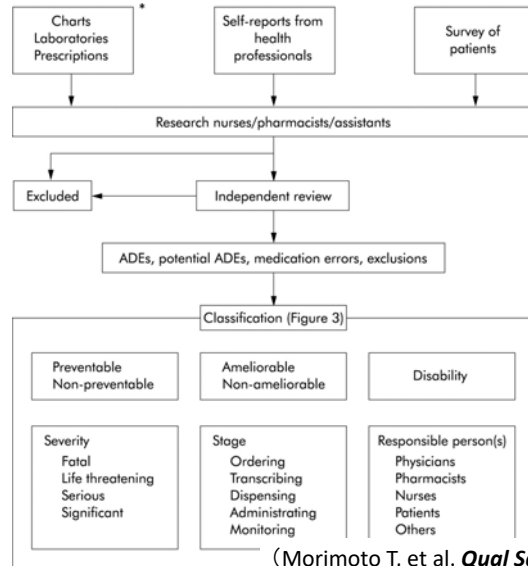
## Leading Center in Japan

- Boeker EB, Ram K, Klopotoska JE, de Boer M, Creus MT, de Andrés AL, **Sakuma M**, **Morimoto T**, Boermeester MA, Dijkgraaf MG. An individual patient data meta-analysis on factors associated with adverse drug events in **surgical and non-surgical inpatients**. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:548-57.
- Noguchi C, **Sakuma M**, Ohta Y, Bates DW, \***Morimoto T**. Prevention of **medication errors** in hospitalized patients: The Japan Adverse Drug Events study. *Drug Saf* 2016;39:1129-1137.
- **Ayani N**, **Sakuma M**, **Morimoto T**, Kikuchi T, Watanabe K, Narumoto J, Fukui K. The epidemiology of adverse drug events and medication errors among **psychiatric inpatients** in Japan: The JADE study. *BMC Psychiatry* 2016;16:303.
- 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.
- **Sakuma M**, Kanemoto Y, Furuse A, Bates DW, \***Morimoto T**. **Frequency and severity** of adverse drug events by medication classes: The JADE study. *J Patient Saf* 2018 (in press).
- Ohta Y, Miki I, Kimura T, Abe M, **Sakuma M**, Koike K, \***Morimoto T**. Epidemiology of adverse events and medical errors in the care of **cardiology patients**. *J Patient Saf* 2018 (in press).
- **Nakamura T**, \***Morimoto T**, Katsube K, Yamamori Y, Mashino J, Kikuchi K. Clinical characteristics of **pyogenic spondylitis** and psoas abscess at a tertiary care hospital: A retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res* 2018;13:302.
- 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 (JADE) study. *Drug Metab Pers Ther* 2018;33:165-173.
- 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.

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



# JADE Study & JET Study



BMJ Quality & Safety

(Morimoto T, et al. *Qual Saf Health Care* 2004)

# Our Directions

No Computerized Support  
All Potential ADEs Scrutinized  
Comprehensive Collection  
Manually Reviewed



Decision Support  
Prespecified ADEs  
Laboratory and Process  
Automated Collection



Illustration by Chris Gash



## In Addition To

- Electronic Health Records
  - Electronic Incident Reporting
- Computerized Physician Ordering Entry
  - Electronic Drug Formula References
  - Drug-Drug Interaction/Drug Allergy Alert
  - Electronic Clinical Pathways
- Bar-coding
  - Patient / Medication

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

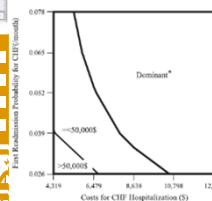
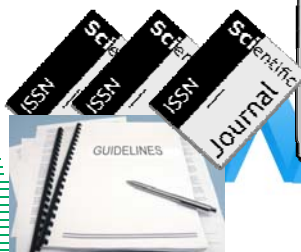
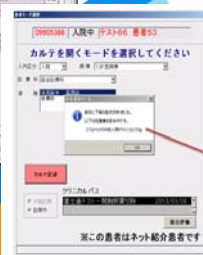


## Decision Support System

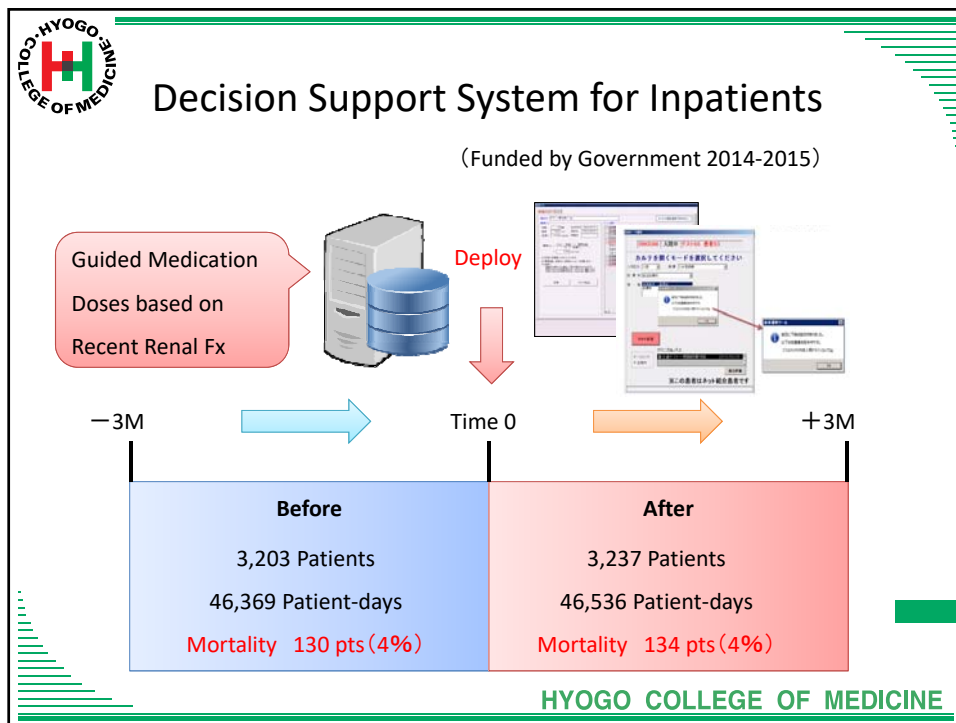
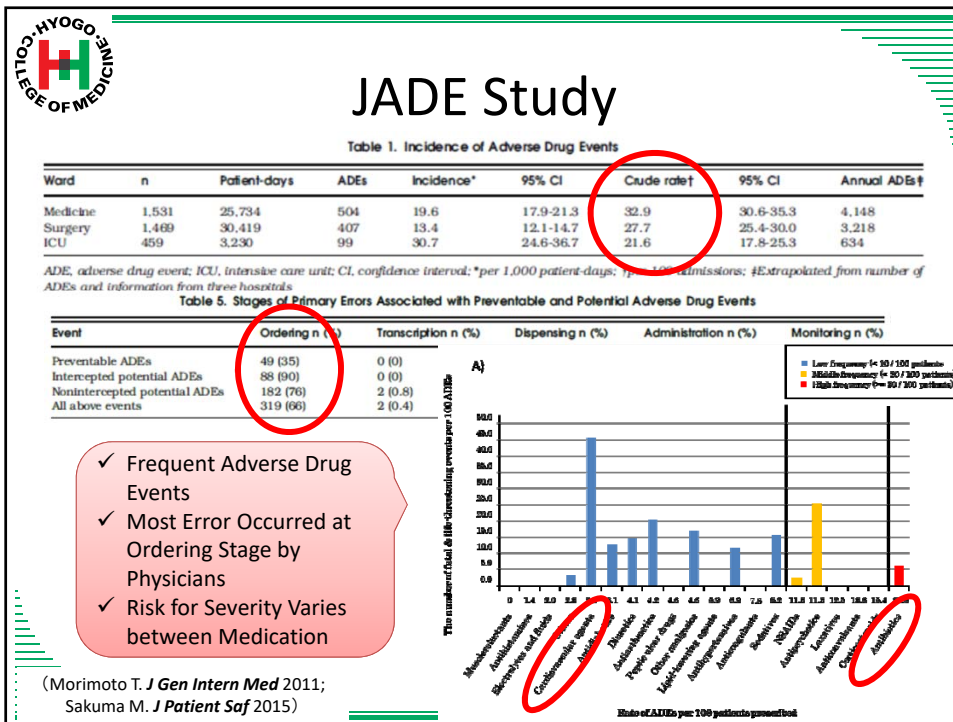


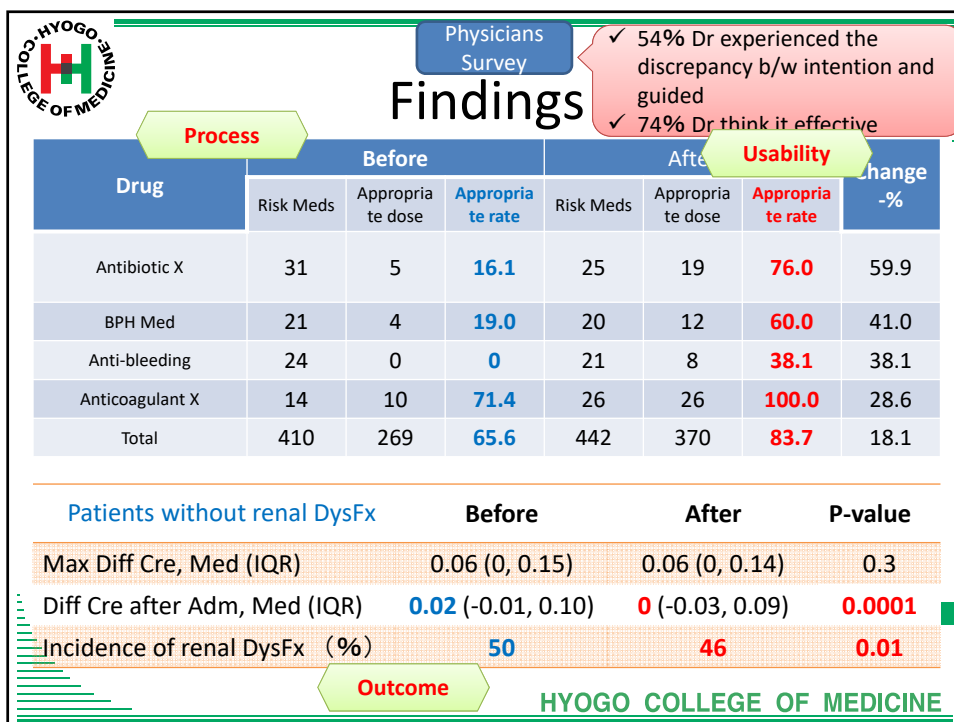
Incidence of Adverse Drug Events  
the JADE Study

Takeshi Morimoto, MD, MPH<sup>1</sup>, Mio Sakuma, MD, M



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



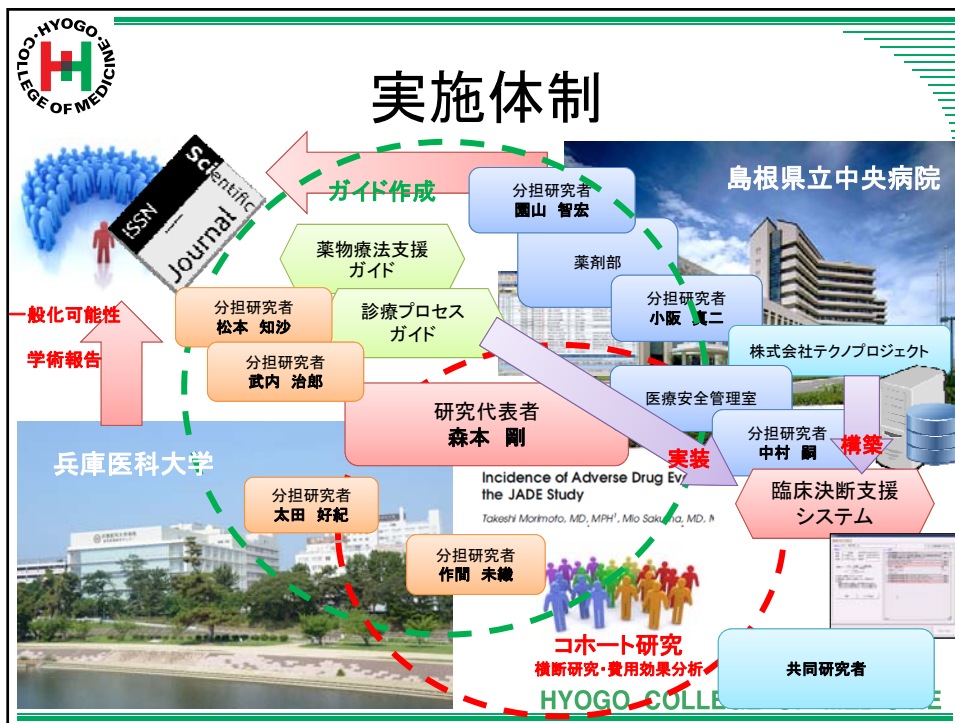
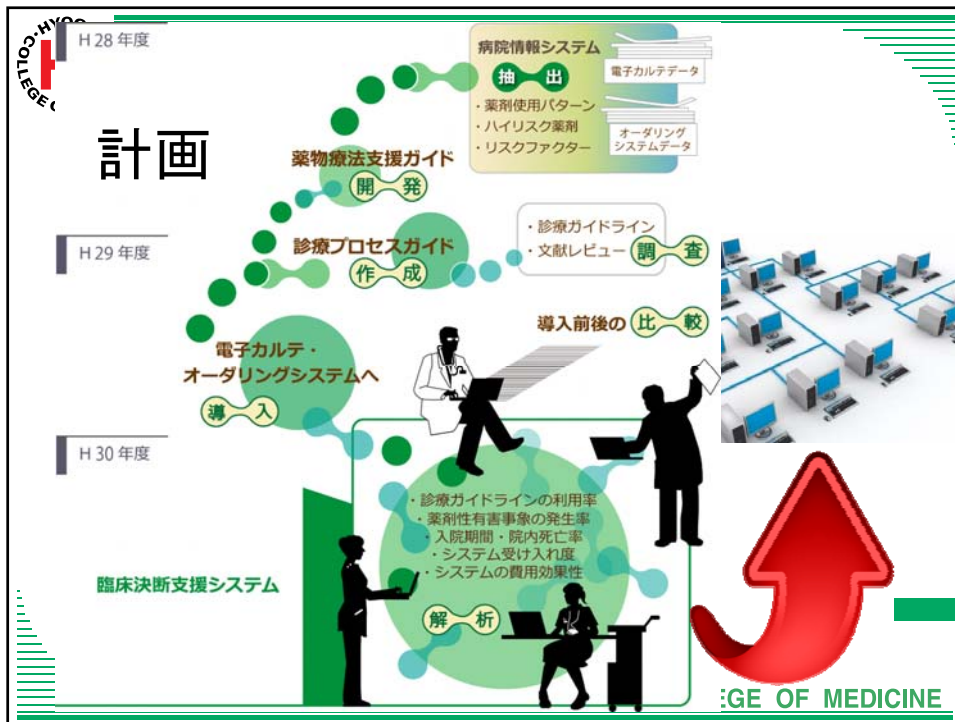


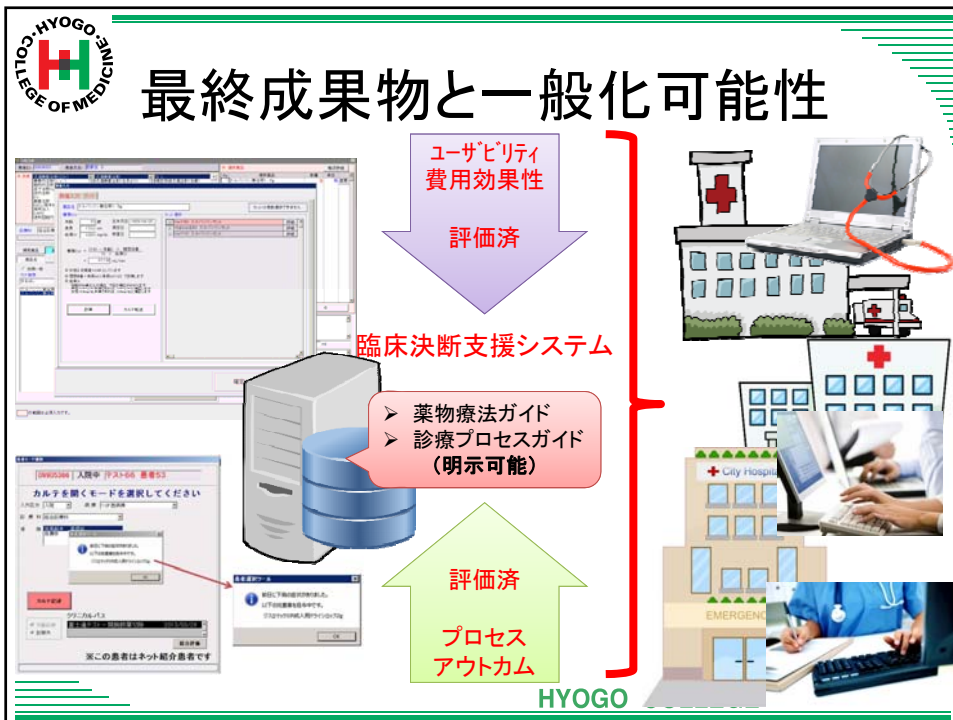
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

## Extension to Outpatients

- Extension of Decision Support System
  - Outpatients
  - Guided pharmacological therapy
    - Guided dose for drugs with renal adjustment
    - Guided labs for drugs with higher risk for ADE
  - Practice guide
    - Practice guideline of osteoporosis
- Prospective Cohort study
  - Outcome
    - Process
    - Patient outcomes

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE






**期待される効果**


医療従事者	現在	臨床決断支援システム
医師	自己の知識に基づいて治療を決定	+ 患者に適用される診療ガイドラインに基づいた治療が推奨され、改めて適否を判断
	患者の直近の状態や禁忌となる併存症を確認して、処方	+ 患者の状態に応じた薬剤や用量が推奨され、改めて投与計画を判断
	電子カルテを網羅的にチェックして、対応の必要な状況を把握	+ 対応の必要な状況が電子カルテ側から提供
薬剤師	相対的な禁忌薬剤や用量補正を徒手的にチェックして、処方医に連絡	機械的に判断できるチェック作業及び医師へ連絡はシステムが行い、その作業の監督とベッドサイドでのコミュニケーションに注力
看護師	看護記録の内容が医師に十分把握されない機会	対応の必要な状況が電子カルテ側から医師にリアルタイムで提供
パス作成チーム	新しいパスの作成ごとに、パスを構築し、関係者に周知	エビデンスに基づいたパスを組み込み、適応患者では自動的に提供

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE





# Our Directions

No Computerized Support  
All Potential ADEs Scrutinized  
Comprehensive Collection  
Manually Reviewed



Decision Support  
Prespecified ADEs  
Laboratory and Process  
Automated Collection





Decision Support  
All Potential ADEs  
Comprehensive Collection  
Automated Collection





Illustration by Chris Gash

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成30年度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)


## 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

---

導入された薬物療法支援ガイド- 腎機能

兵庫医科大学

太田好紀



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE





## 背景

CKD患者に対する不適切処方 (inappropriate prescribing; IP)に関する過去の報告

- 23ヶ国、49研究
- IPの発生割合;入院で9%~81%、外来で13%~81%
- IPは病院滞在日数を延長(平均[標準偏差]:4.5[4.8]vs. 4.3[4.5])、死亡率は40%上昇
- 研究は手動とコンピュータによるアラート機能が多かった(19研究/49研究)
- 最も多くIPを減少させたのは、医師のオーダー後速やかな薬剤師からの疑義照会
- 多種類の薬剤内服、既往歴、年齢がIPの予測因子

Int J Clin Pract 2017;71(7).  
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 背景

CKD患者に対する不適切処方 (inappropriate prescribing; IP)に関する過去の報告

- 23ヶ国、49研究
- IPの発生割合;入院で9%~81%、**外来で13%~81%**
- IPは病院滞在日数を延長(平均[標準偏差]:4.5[4.8]vs. 4.3[4.5])、死亡率は40%上昇
- 研究は手動とコンピュータによるアラート機能が多かった(19研究/49研究)
- 最も多くIPを減少させたのは、医師のオーダー後速やかな薬剤師からの疑義照会
- 多種類の薬剤内服、既往歴、年齢がIPの予測因子

Int J Clin Pract 2017;71(7).  
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE





## 目的

- 外来患者の薬剤処方時に、腎機能に応じた推奨投与量を表示することにより、適正処方数や薬剤師による疑義照会回数が変化する  
か検討する。その結果生じる、薬剤性有害事象への影響についても検討する

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



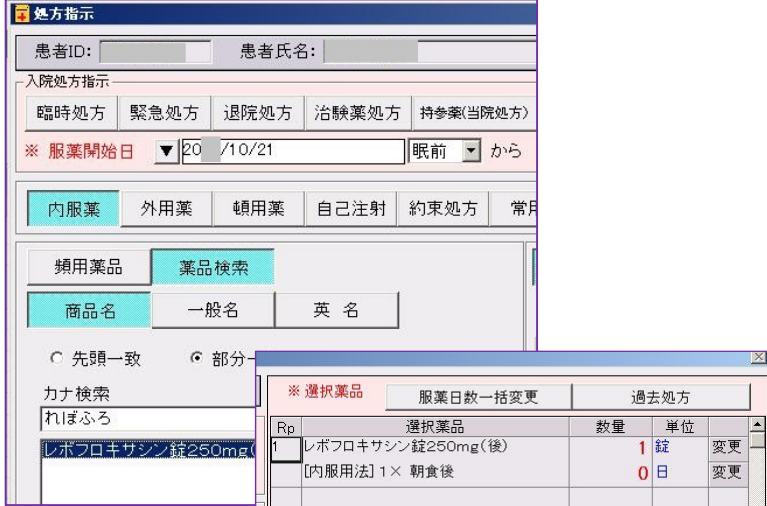
## 方法

- デザイン: 前向きコホート研究
- 患者: 18歳以上の外来通院患者
- 期間: 「臨床決断支援システム(処方時の入力支援機能)」を導入時の前後各1年  
2017年10月～2018年9月: 導入前  
2018年10月～2019年9月: 導入後
- 対象画面: 外来処方指示、救命救急処方指示、  
外来処置(注射専用)指示、外来処置(注射専用)カレンダー

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

**HYOGO COLLEGE OF MEDICINE**

## 処方時の入力支援機能の概要(導入前)



患者ID: \_\_\_\_\_ 患者氏名: \_\_\_\_\_

入院処方指示

臨時処方 緊急処方 退院処方 治験薬処方 持参薬(当院処方)

※ 服薬開始日 ▼ 20 / 10 / 21 眠前 から

内服薬 外用薬 頓用薬 自己注射 約束処方 常用薬

頻用薬品 薬品検索

商品名 一般名 英名

先頭一致  部分一致

カナ検索  
れぼふる

レボフロキサシン錠250mg(後)

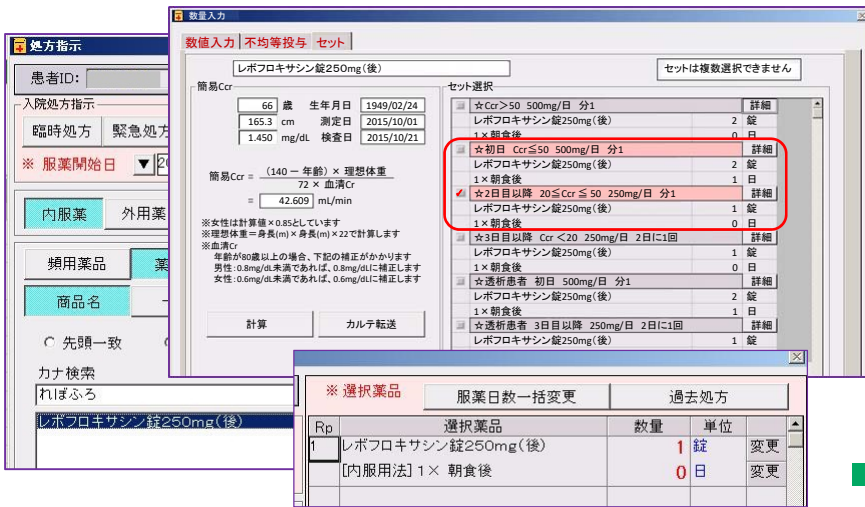
※ 選択薬品 服薬日数一括変更 過去処方

Rp	選択薬品	数量	単位	変更
	レボフロキサシン錠250mg(後)	1	錠	変更
	[内服用法] 1 × 朝食後	0	日	変更

**HYOGO COLLEGE OF MEDICINE**

**HYOGO COLLEGE OF MEDICINE**

## 入院時処方入力支援機能の概要



患者ID: \_\_\_\_\_ 患者氏名: \_\_\_\_\_

入院処方指示

臨時処方 緊急処方

※ 服薬開始日 ▼ 20 / 10 / 21

内服薬 外用薬

頻用薬品 薬

商品名

先頭一致  部分一致

カナ検索  
れぼふる

レボフロキサシン錠250mg(後)

数値入力 | 不均等投与 | セット

レボフロキサシン錠250mg(後)

簡易Ccr

66	歳	生年月日	1949/02/24
165.3	cm	測定日	2015/10/01
1.450	mg/dL	検査日	2015/10/21

簡易Ccr = (140 - 年齢) × 理想体重 / 72 × 血清Cr

= 42.609 mL/min

※ 女性は計算値 × 0.85としています  
※ 理想体重 = 身長(m) × 身長(m) × 22で計算します  
※ 血清Cr  
年齢が90歳以上の場合、下記の補正がかかります  
男性: 0.8mg/dL未満であれば、0.8mg/dLに補正します  
女性: 0.6mg/dL未満であれば、0.6mg/dLに補正します

計算 カルテ転送

セット選択

セットは複数選択できません

セット	数量	単位	詳細
☆Ccr>50 500mg/日 分1	2	錠	レボフロキサシン錠250mg(後) 1 × 朝食後
☆初日 Ccr ≤ 50 500mg/日 分1	2	錠	レボフロキサシン錠250mg(後) 1 × 朝食後
☆2日目以降 30 ≤ Ccr ≤ 50 250mg/日 分1	1	錠	レボフロキサシン錠250mg(後) 1 × 朝食後
☆3日目以降 Ccr < 20 250mg/日 2日に1回	1	錠	レボフロキサシン錠250mg(後) 1 × 朝食後
☆透析患者 初日 500mg/日 分1	2	錠	レボフロキサシン錠250mg(後) 1 × 朝食後
☆透析患者 3日目以降 250mg/日 2日に1回	1	錠	レボフロキサシン錠250mg(後)

※ 選択薬品 服薬日数一括変更 過去処方

Rp	選択薬品	数量	単位	変更
	レボフロキサシン錠250mg(後)	1	錠	変更
	[内服用法] 1 × 朝食後	0	日	変更

**HYOGO COLLEGE OF MEDICINE**

外来処方入力支援機能の概要（追加機能）

数値入力 セット

薬品名  セットは複数選択できません

簡易Cr

年齢  歳 生年月日

身長  cm 測定日

血清Cr  mg/dL 検査日

簡易Cr =  $\frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{理想体重}}{72} \times \text{血清Cr}$

=  mL/min

※ 女性は 計算値×0.85 としています  
 ※ 理想体重 = 身長(m)×身長(m)×22 で計算します  
 ※ 血清Cr  
 年齢が90歳以上の場合、下記の補正がかかります  
 男性:0.8mg/dL未満であれば、0.8mg/dLに補正します  
 女性:0.6mg/dL未満であれば、0.6mg/dLに補正します

計算      カルテ転送

\* 過去3か月以内にCre、BUNの検査が行われていません

\* 身長が計測が行われていません

画面起動時にチェックを行い、腎機能推奨投与量チェック画面に警告を表示します。

セット選択	詳細
<input type="checkbox"/> ☆肺炎球菌肺炎(PISP) Cr>50 ペニシリンGセット	詳細
<input type="checkbox"/> ☆心内膜炎、肺炎球菌肺炎(PISP) Cr>50 ペニシリンGセット	詳細
<input type="checkbox"/> ☆髄膜炎 Cr>50 ペニシリンGセット	詳細
<input checked="" type="checkbox"/> 10≦Cr≦50 ペニシリンGセット	詳細
ペニシリンGカリウム注射液100万単位	1 瓶
生食キット100mL	1 キット
1日 6セット	
<input type="checkbox"/> Cr<10 ペニシリンGセット	詳細

確定      キャンセル

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

結果

- 「臨床決断支援システム」

導入前:2017年10月～2018年9月;1年

導入後:2018年10月～2018年12月;3ヶ月

全患者数: 9,926 人	全処方数: 42,514 剤
導入前:患者数: 6,331 人	処方数: 34,074 剤
導入後:患者数: 3,595 人	処方数: 8,440 剤

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 結果

- 「臨床決断支援システム」によるアラート人数  
導入前: 905 人 → 14.3%  
導入後: 350 人 → 9.7%
- eGFR < 60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満のアラート人数  
導入前: 461 人 → 23.3%  
導入後: 181 人 → 17.6%

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 結果

- 「臨床決断支援システム」によるアラート数  
導入前: 2,522 剤 → 7.4%  
導入後: 511 剤 → 6.1%
- アラート後の処方変更数  
導入前: 15 剤 → 0.6%  
導入後: 45 剤 → 8.8%

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 結果(導入後のアラート薬剤)

ファモチジン10mg	ザイザル錠	アロプリノール錠100mg
ファモチジン20mg	ザンタック錠150mg	エナラプリルM錠5
フロモックス	シプロキサシ錠200mg	オロパタジン 5mg
ベザトールSR	シペノール錠100mg	ガスターD錠10mg
ベザフィブラート	ジャヌビア錠50mg	クラリスロマイシン錠200mg
ベネット錠17.5mg	セフカペンピボキシル100mg	グリクラジド錠20mg
ベネット錠2.5mg	セフジニルカプセル100mg	グリベンクラミド錠1.25mg
ホスミシシ錠500mg	セフゾンカプセル100mg	グリミクロン20mg
メトグルコ250mg	セララ錠25mg	グリメピリド1mg
メトホルミン250mg	トラネキサム酸	グレースビット
ユナシシ錠375mg	トランサミンカプセル250mg	ケフラックスカプセル
ユリーフ錠4mg	ネシーナ錠12.5mg	リマチル錠100mg
ラニチジン錠150mg	ネシーナ錠25mg	レニベース錠5
リカルボン錠1mg	バクタ配合顆粒	アマンタジン50mg
アマリール錠1mg	リセドロン酸17.5mg	アレロック50mg

延べ 511剤

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 結果(処方変更有の薬剤)

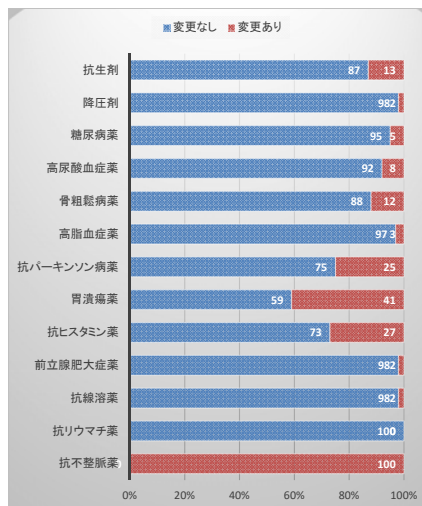
ファモチジン10mg	ザイザル錠	アロプリノール錠100mg
ファモチジン20mg	ザンタック錠150mg	エナラプリルM錠5
フロモックス	シプロキサシ錠200mg	オロパタジン 5mg
ベザトールSR	シペノール錠100mg	ガスターD錠10mg
ベザフィブラート	ジャヌビア錠50mg	クラリスロマイシン錠200mg
ベネット錠17.5mg	セフカペンピボキシル100mg	グリクラジド錠20mg
ベネット錠2.5mg	セフジニルカプセル100mg	グリベンクラミド錠1.25mg
ホスミシシ錠500mg	セフゾンカプセル100mg	グリミクロン20mg
メトグルコ250mg	セララ錠25mg	グリメピリド1mg
メトホルミン250mg	トラネキサム酸	グレースビット
ユナシシ錠375mg	トランサミンカプセル250mg	ケフラックスカプセル
ユリーフ錠4mg	ネシーナ錠12.5mg	リマチル錠100mg
ラニチジン錠150mg	ネシーナ錠25mg	レニベース錠5
リカルボン錠1mg	バクタ配合顆粒	アマンタジン50mg
アマリール錠1mg	リセドロン酸17.5mg	アレロック50mg

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 結果(処方変更有の薬剤)

	変更なし	変更あり
抗生剤	139	20
降圧剤	52	1
糖尿病薬	94	5
高尿酸血症薬	11	1
骨粗鬆病薬	14	2
高脂血症薬	37	1
抗パーキンソン病薬	3	1
胃潰瘍薬	10	7
抗ヒスタミン薬	11	4
前立腺肥大症薬	55	1
抗線溶薬	39	1
抗リウマチ薬	1	0
抗不整脈薬	0	1

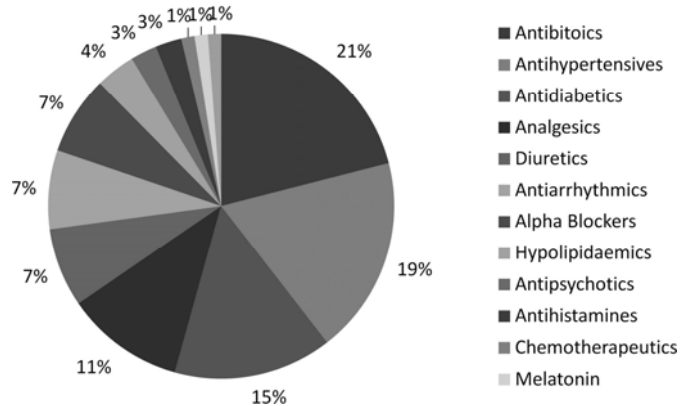


HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 考察

The percentage distribution of PIMs amongst the prescriptions of elderly patients with CKD.



Postgrad Med J 2013;89:247-250  
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成30年度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)

## 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

導入された薬物療法ガイド

— 注意喚起対象薬剤

島根県立中央病院

園山 智宏



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 研究の背景

- 添付文書は、医薬品ごとにその適正使用に関する注意喚起が記載されている公的文書である
- しかし、添付文書の情報量は多く、また、医薬品の製造販売後に新たに認められたリスク等をふまえて改訂がなされることから、医療従事者が常に最新の添付文書の内容を薬剤ごとに理解・把握することは困難である

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 本研究の概要

- 本研究は、添付文書の記載要領の中でも、薬剤投与中に見落としがちな投与期間中の定期的な検査に関する注意喚起に着目し、臨床決断支援システムに組み込まれた注意喚起の影響を評価しようとするものである

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 過去の研究との比較(1)

- 添付文書に定期的な検査の必要性が記載されている薬剤について、処方後に検査実施の有無を薬剤部にて系統的に抽出し、医師へ検査追加の提案や疑義照会を行っているとの報告は散見される(中村敏明ら、医療薬学39(4), 199-207, 2013 他)
- しかし、処方後のチェックであるため、外来患者においては対応が遅れる可能性がある

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE





## 過去の研究との比較(2)

- また、がん化学療法におけるB型肝炎ウイルス再活性化対策として、過去のHBV関連検査の有無を電子カルテ上の抗がん薬オーダー時にチェックし、アラートを出すことで検査実施率が向上したとの報告がある(高口ら、日本消化器病学会雑誌(suppl-2)114, 482, 2017)
- ただし、この機能はB型肝炎関連の検査項目と抗がん薬の組み合わせに特化したものである

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 過去の研究との比較(3)

- 今回の研究は、医師の処方時に過去の検査実施の有無をシステムで確認し、注意喚起を行うものであり、かつ、薬剤と検査値の組み合わせやコメントの内容がマスタで自由に設定できるため、汎用性がある点で従来の研究とは異なる
- また、外来診療においては処方医以外のスタッフがチェックを行う機会は限定されているため、処方時にシステム的な注意喚起を行うことは特に有益である可能性がある

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 本研究の概要

- 具体的には、次ページ以降に示す9種類の薬剤について、過去の検査期日を元に検査の必要性をシステムで自動判断し、医師の処方時に注意喚起を行う機能を電子カルテ上に搭載し、システム導入前後での検査の実施状況を検討した

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 対象薬剤

1. 眼障害に対する注意喚起
  - アミオダロン塩酸塩
2. 甲状腺機能障害に対する注意喚起
  - ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、パゾパニブ塩酸塩、レゴラフェニブ、アキシチニブ、スニチニブリンゴ酸塩
3. 肝機能障害に対する注意喚起
  - ビルダグリプチン

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

**処方→注意喚起→検査指示**

**HYOGO COLLEGE OF MEDICINE**

**アラートに対する対応状況**

1. 眼障害(アミオダロン塩酸塩速崩錠100mg):患者数

	全患者数	アミオダロン 処方患者数	(潜在) アラートあり <sup>c)</sup>	対応検査 あり <sup>d), e)</sup>
Pre <sup>a)</sup>	37,093	72(0.19%)	64(88.9%)	3(4.7%)
Post <sup>b)</sup>	20,642	54(0.26%)	45(83.3%)	2(4.2%)

<sup>a)</sup> システム導入前(2017/10/1-2018/9/30の1年間)  
<sup>b)</sup> システム導入後(2018/10/1-2019/1/31の3ヶ月)  
<sup>c)</sup> アミオダロン処方患者数に対する割合  
<sup>d)</sup> 処方後3ヶ月以内に対応する検査が行われた件数  
<sup>e)</sup> (潜在)アラートありに対する割合

**HYOGO COLLEGE OF MEDICINE**



## アラートに対する対応状況

### 1. 眼障害(アミオダロン塩酸塩速崩錠100mg): 処方数

	アミオダロン 処方数	(潜在) アラートあり <sup>c)</sup>	対応検査 あり <sup>d), e)</sup>
Pre <sup>a)</sup>	451	389(86.3%)	10(2.6%)
Post <sup>b)</sup>	111	87(78.4%)	3(3.4%)

- a) システム導入前(2017/10/1-2018/9/30の1年間)
- b) システム導入後(2018/10/1-2019/1/31の3ヶ月)
- c) アミオダロン処方数に対する割合
- d) 処方後3ヶ月以内に対応する検査が行われた件数
- e) (潜在)アラートありに対する割合

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## アラートに対する対応状況

### 2. 甲状腺機能障害(スチバーガ錠40mg): 患者数

	全患者数	スチバーガ 処方患者数	(潜在) アラートあり <sup>c)</sup>	対応検査 あり <sup>d), e)</sup>
Pre <sup>a)</sup>	37,093	20(0.05%)	11(55.0%)	7(63.6%)
Post <sup>b)</sup>	20,642	13(0.06%)	2(15.4%)	1(50.0%)

- a) システム導入前(2017/10/1-2018/9/30の1年間)
- b) システム導入後(2018/10/1-2019/1/31の3ヶ月)
- c) スチバーガ処方患者数に対する割合
- d) 処方後3ヶ月以内に対応する検査が行われた件数
- e) (潜在)アラートありに対する割合

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## アラートに対する対応状況

### 2. 甲状腺機能障害(スチバーガ錠40mg): 処方数

	スチバーガ 処方数	(潜在) アラートあり <sup>c)</sup>	対応検査 あり <sup>d), e)</sup>
Pre <sup>a)</sup>	64	38(59.4%)	11(28.9%)
Post <sup>b)</sup>	12	3(25.0%)	2(66.7%)

- a) システム導入前(2017/10/1-2018/9/30の1年間)
- b) システム導入後(2018/10/1-2019/1/31の3ヶ月)
- c) スチバーガ処方数に対する割合
- d) 処方後3ヶ月以内に対応する検査が行われた件数
- e) (潜在)アラートありに対する割合

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## アラートに対する対応状況

### 3. 肝機能障害(エクア錠50mg): 患者数

	全患者数	エクア 処方患者数	(潜在) アラートあり <sup>c)</sup>	対応検査 あり <sup>d), e)</sup>
Pre <sup>a)</sup>	37,093	330(0.89%)	155(47.0%)	44(28.4%)
Post <sup>b)</sup>	20,642	244(1.18%)	104(42.6%)	13(12.5%)

- a) システム導入前(2017/10/1-2018/9/30の1年間)
- b) システム導入後(2018/10/1-2019/1/31の3ヶ月)
- c) エクア処方患者数に対する割合
- d) 処方後3ヶ月以内に対応する検査が行われた件数
- e) (潜在)アラートありに対する割合

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

## アラートに対する対応状況

### 3. 肝機能障害(エクア錠50mg):処方数

	エクア 処方数	(潜在) アラートあり <sup>c)</sup>	対応検査 あり <sup>d), e)</sup>
Pre <sup>a)</sup>	1,701	643(37.8%)	77(12.0%)
Post <sup>b)</sup>	452	149(33.0%)	15(10.1%)

- a) システム導入前(2017/10/1-2018/9/30の1年間)
- b) システム導入後(2018/10/1-2019/1/31の3ヶ月)
- c) エクア処方数に対する割合
- d) 処方後3ヶ月以内に対応する検査が行われた件数
- e) (潜在)アラートありに対する割合

## 結語

- 投与期間中の定期的な検査が必要な薬剤に対して、検査の必要性をシステムで自動判断し、医師の処方時に注意喚起を行う臨床決断支援システムを導入した
- システム導入後の検査状況に関して今後も調査を継続し、本システムにより検査実施率が向上することで、薬剤による有害事象が防止または緩和されるかの比較・検討を行う予定である



平成30年度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)

## 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

導入された診療プロセスガイド

島根県立中央病院 感染症科

中村 嗣



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 背景

- 高齢化に伴い本邦の骨粗鬆症患者は増加
  - 骨粗鬆症有病者: 約1,300万人
  - 大腿骨近位部骨折: 18万人/年
  - 超過死亡: 27,000人
  - 身体機能の低下: 75,000人 (診断と治療 2016)
- 骨粗鬆症は予防医療・治療が重要
- 骨粗鬆症ガイドライン(日本骨粗鬆症学会、2015)
  - IT環境の不備がガイドライン活用の阻害要因 (厚生労働省委託事業 2016)
  - 骨粗鬆症治療が行われている患者: 約4~20%
  - 治療開始後1年での服薬順守率: 50%程度と推定 (臨床整形外科 2016)
  - ステロイド性骨粗鬆症も、診療内容は不明
  - 欧米では予防医療推進で、再骨折率・死亡率・医療費の低下 (Osteoporosis Int. 2011)
- ビスホスホネート製剤
  - 骨粗鬆症治療の第一選択薬の一つ
  - 重大な副作用もあり、適切な管理が必要

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 目的

- 臨床現場でのガイドラインの遵守率
- 電子カルテシステムは有用か
  - 統合情報システム (IIMS: 電子カルテシステム) で介入することが臨床決断を支援するか
  - 介入前後でのガイドラインの推奨医療実施率をみることで、実施率が増加するか
  - 複雑なガイドラインをアラート+オーダー支援

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 目的

- 介入前後でのガイドラインの推奨医療実施率
  - 原発性骨粗鬆症
    - 骨密度測定
    - ビスホスホネート処方開始時の検査
  - ステロイド性骨粗鬆症
    - ビスホスホネート処方を推奨の場合
    - 骨折歴の確認を推奨の場合
    - 骨密度測定を推奨の場合

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE





## 方法

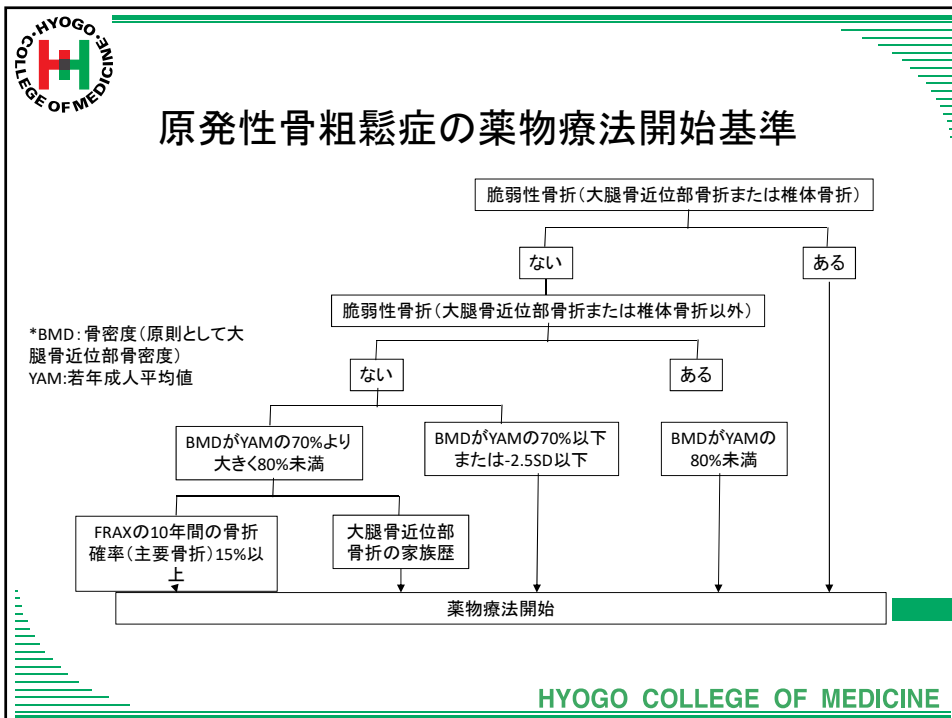
- 骨粗鬆症ガイドライン2015の内容を、島根県立中央病院統合情報システム(IIMS)に実装
- ベースラインデータ(介入前)として、1年(2017年10月～2018年9月)のデータをアラートメッセージを表示せずを取得
- アラートメッセージを表示(介入後)した導入後3ヶ月(2018年10月～12月)のデータを取得
- 介入前 vs 介入後で、ガイドライン内容の遵守割合を比較する

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 原発性骨粗鬆症

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



**ガイドラインに基づく臨床支援決断システムⅠ  
<原発性骨粗鬆症>**

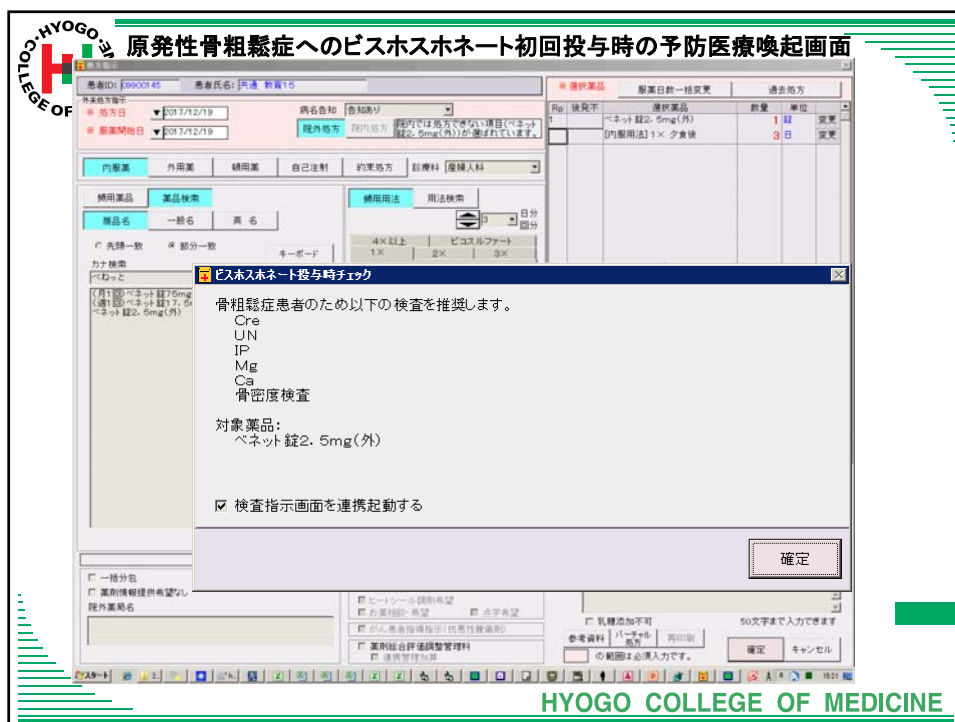
対象: 原発性骨粗鬆症又は骨粗鬆症の病名を有する患者  
骨粗鬆症診療ガイドライン2015に基づき以下の**予防医療喚起**を行う

A. 過去1年以内に骨密度検査がない場合  
→ **骨密度検査を推奨**

B. ビスホスホネート初回投与時\*  
→ 過去3か月以内に**血清Ca, P, Mg, Cre, BUN及び骨密度検査が無い場合には同検査を推奨**

\* 過去三か月に同処方のない者

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

## 結果 (2017/10/1-2018/12/31)

項目	n (n/ or means±sd)
件数	2811 (2,811)
内科系診療科	629 (22)
診療科詳細	1,883 (68)
循環器科	255 (9.07)
循環器科	76 (2.70)
内分泌代謝科	8 (0.28)
消化器科	93 (3.32)
総合診療科	424 (15.08)
腎臓内科	20 (0.71)
神経内科	163 (5.80)
リウマチ・アレルギー科	564 (20.06)
呼吸器科	74 (2.63)
心臓血管外科	18 (0.64)
皮膚科	30 (1.07)
皮膚科	38 (1.35)
腎臓科	142 (5.05)
乳癌科	58 (2.07)
乳腺科	2 (0.07)
整形外科	396 (14.09)
耳鼻咽喉科	8 (0.28)
呼吸器科	9 (0.32)
外科	4 (0.14)
産科	23 (0.82)
医師経験年数	23±9
骨粗鬆症患者	2,650 (94)
骨粗鬆症患者の骨密度検査アラート	
対象外	161 (5.73)
なし	212 (7.54)
あり	1,939 (68.58)
ビスホスホネート初回投与	196 (7.0)
ビスホスホネート初回投与時アラート	
対象外	2,615 (93.03)
なし	11 (0.39)
あり	185 (6.58)
骨粗鬆症患者の検査有無	
対象外	972 (34.58)
なし	1,833 (65.21)
あり	106 (3.77)
ビスホスホネート初回投与時骨塩定量	
対象外	2,626 (93.42)
なし	142 (5.05)
あり	43 (1.53)
ビスホスホネート初回投与時血液検査	
対象外	2,626 (93.42)
なし	163 (5.80)
あり	22 (0.78)
ビスホスホネート初回投与時検査有無	
対象外	2,626 (93.42)
なし	176 (6.26)
あり	9 (0.32)

**処方数: 2,811 (総外来患者数: 57,735)**  
**介入後 629 (22%)**  
**処方医師経験年数: 23±9**  
**内科系診療科: 1,883 (68%)**  
**骨粗鬆症患者: 2,650 (94%)**  
**骨密度検査アラート: 1,939 (69%)**  
**検査実施: 106 (3.8%)**  
**ビスホスホネート初回投与者: 196 (7.0%)**  
**初回投与時アラート: 185/196 (94%)**  
**骨塩定量アラート: 43/196 (22%)**  
**血液検査アラート: 22/196 (11%)**  
**その他検査: 9/196 (4.6%)**

内科系診療科: 総合診療科、循環器科、消化器科、肝臓内科、呼吸器科、神経内科、リウマチ・アレルギー科、内分泌代謝科、血液腫瘍科

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 結果

(2017/10/1-2018/9/30 vs 2018/10/1-2018/12/31)

項目	介入前 (n=2,182)	介入後 (n=629)	p-value
内科系診療科	1,476 (68)	40 (65)	0.161
医師経験年数	23±9	23±8	0.5808
骨粗鬆症患者	2,077 (95)	573 (91)	0.000 *
骨粗鬆症患者の骨密度検査アラート			0.000 *
対象外	105 (4.81)	56 (8.90)	
なし	491 (22.50)	220 (34.98)	
あり	1,586 (72.69)	353 (56.12)	
ビスホスホネート初回投与	136 (6.2)	60 (9.5)	0.004 *
ビスホスホネート初回投与時アラート			0.002 *
対象外	2,046 (93.77)	569 (90.46)	
なし	5 (0.23)	6 (0.95)	
あり	131 (6.00)	54 (8.59)	
骨粗鬆症患者の検査有無			0.000 *
対象外	596 (27.31)	276 (43.88)	
なし	1,518 (69.57)	315 (50.08)	
あり	68 (3.12)	38 (6.04)	
ビスホスホネート初回投与時骨塩定量			0.002 *
対象外	2,051 (94.00)	575 (91.41)	
なし	107 (4.90)	35 (5.56)	
あり	24 (1.10)	19 (3.02)	
ビスホスホネート初回投与時血液検査			0.000 *
対象外	2,051 (94.00)	575 (91.41)	
なし	129 (5.91)	34 (5.41)	
あり	2 (0.09)	20 (3.18)	
ビスホスホネート初回投与時検査有無			0.000 *
対象外	2,051 (94.00)	575 (91.41)	
なし	131 (6.00)	45 (7.15)	
あり	0 (0.00)	9 (1.43)	


**介入前(2,182) vs 介入後(629)**

診療科・医師経験年数: 差なし  
骨粗鬆症患者は介入前が多かった

骨密度検査アラート: 減少  
検査実施: 増加

ビスホスホネート初回投与者: 増加  
初回投与時アラート: 増加  
骨塩定量: 増加  
血液検査: 増加  
その他検査: 増加

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



# ステロイド性骨粗鬆症

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

**ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準**

経口ステロイドを3か月以上使用中或は使用予定

↓

一般的指導

↓

個々の骨折危険因子をスコアで評価  
(既存骨折、年齢、ステロイド投与量、骨密度)

↓

スコア ≥ 3

↓

薬物療法

スコア < 3

↓

経過観察  
スコアを用いた定期的な  
骨折リスク評価

危険因子	スコア	
既存骨折	なし	0
	あり	7
年齢(歳)	<50	0
	50 ≤ <65	2
	≥65	4
ステロイド投与量 (PSL換算mg/日)	<5	0
	5 ≤ <7.5	1
	≥7.5	4
腰椎骨密度 (%YAM)	≥80	0
	70 ≤ <80	2
	<70	4

**HYOGO COLLEGE OF MEDICINE**

**ガイドラインに基づく臨床支援決断システム II**  
**＜ステロイド性骨粗鬆症＞**

**対象:** 経口ステロイドを3か月以上使用中の外来患者

**骨粗鬆症診療ガイドライン2015に基づき以下の予防医療喚起を行う**

- A. ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準1-6に該当する場合  
→ **ビスホスホネート処方を推奨**
- B. ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準に該当しない場合  
→ **骨折歴を確認を推奨**
- C. 過去一年間骨密度測定が実施されていない場合  
→ **骨密度測定を推奨**

危険因子	スコア	
既存骨折	なし	0
	あり	7
年齢(歳)	<50	0
	50 ≤ <65	2
	≥65	4
ステロイド投与量 (PSL換算mg/日)	<5	0
	5 ≤ <7.5	1
	≥7.5	4
腰椎骨密度 (%YAM)	≥80	0
	70 ≤ <80	2
	<70	4

**ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準\***

1. ステロイド投与量(PSL換算)7.5mg/日以上
2. 65歳以上
3. 50歳以上 & ステロイド投与量(PSL換算)5mg/日以上
4. 骨密度+70%以下
5. 骨密度+70~80% & ステロイド投与量5.0mg/日以上
6. 骨密度+70~80% & 50歳以上

\*対象: 経口ステロイド3か月以上使用中の患者  
†一年以内かつ直近の骨密度

**HYOGO COLLEGE OF MEDICINE**

**続発性骨粗鬆症への予防医療喚起画面**

患者ID: 89903300 患者氏名: 藤田 アスミ CO4

処方日: 2017/12/19 処方所: 残内処方

処方開始日: 2017/12/19

処方内容: プレドニゾロン錠5mg 1錠 14日

**骨折歴症薬物療法開始基準チェック**

経口ステロイドが3か月以上投与されています。

50歳以上でかつステロイド投与量(PSL換算)5.0mg/日以上

のためステロイド性骨粗鬆症の薬物療法基準に基づき

骨密度(BMD)測定の実施  
ビスホスホネート製剤の投与

を推奨します。

対象薬品:  
プレドニゾロン錠5mg

このまま処方を確認しますか?

はい いいえ

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

**結果 (2017/10/1-2018/12/31)**

処方数: 6,930 (総外来患者数: 57,735)  
介入後: 1,469 (21%)  
処方医師経験年数: 23±9  
内科系診療科: 4,578 (67%)  
アラート理由

- 65歳以上が多かった: 3,117 (45%)
- 3か月以上のステロイド連用: 4,791 (69%)
- ビスホスホネート処方推奨: 2,241 (32%)
- 骨折歴確認推奨: 777 (11%)
- 骨密度測定推奨: 4,105 (59%)
- ビスホスホネート処方実施: 115 (1.7%)
- 骨密度測定実施: 223 (3.2%)

内科系診療科: 総合診療科、感染症科、循環器科、消化器科、肝臓内科、呼吸器科、神経内科、リウマチ・アレルギー科、内分泌代謝科、血液腫瘍科、臨床腫瘍科

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

## 結果

(2017/10/1-2018/9/30 vs 2018/10/1-2018/12/31)

項目	介入前 (n=5,461) n (%) or mean ± sd	介入後 (n=1,469) n (%) or mean ± sd	p-value
内科系診療科	3,634 (67)	944 (65)	0.109
アラート理由			0.129
該当なし	2,338 (42.81)	578 (39.35)	
PSL換算 7.5mg以上	245 (4.49)	62 (4.22)	
50歳以上 & PSL換算5mg以上	410 (7.51)	112 (7.62)	
65歳以上	2,418 (44.28)	699 (47.58)	
骨密度70%以下	41 (0.75)	12 (0.82)	
骨密度70-80% & PSL換算 5.0mg以上	7 (0.13)	4 (0.27)	
骨密度70-80% & 50歳以上	2 (0.04)	2 (0.14)	
医師経験年数	23 ± 9	23 ± 9	0.3129
3か月以上のステロイド連用	3,752 (69)	1,039 (71)	0.136
ビスホスホネート処方推奨有無			0.018 *
対象外	2,338 (42.81)	578 (39.35)	
なし	1,360 (24.90)	413 (28.11)	
あり	1,763 (32.28)	478 (32.54)	
骨折歴確認推奨有無			0.12
対象外	4,832 (88.28)	1,321 (89.93)	
なし	0 (0.00)	0 (0.00)	
あり	629 (11.52)	14 (1.07)	
骨密度測定推奨有無			0.000 *
対象外	1,709 (31.29)	430 (29.27)	
なし	413 (7.56)	273 (18.58)	
あり	3,339 (61.14)	766 (52.14)	
ビスホスホネート処方実施有無			0.137
対象外	3,698 (67.72)	991 (67.46)	
なし	1,681 (30.78)	445 (30.29)	
あり	82 (1.50)	33 (2.25)	
骨密度測定実施有無			0.000 *
対象外	2,122 (38.86)	703 (47.86)	
なし	3,207 (58.73)	675 (45.95)	
あり	132 (2.42)	91 (6.19)	

診療科・アラート理由: 不変

医師経験年数: 不変

ステロイド使用量: 不変

ビスホスホネート処方推奨

「あり」不変 「なし」増加

骨折歴確認推奨: 不変

骨密度測定推奨

「あり」減少 「なし」増加

ビスホスホネート処方実施: 不変

骨密度測定実施: 増加した

## 考察

### 【原発性骨粗鬆症】

- 介入により検査、投薬共に増加した

### 【ステロイド骨粗鬆症】

- 介入でビスホスホネート処方は増加しなかったが、骨密度検査は増加した

- 検査の推奨は従うが、処方の推奨に関しては他の事項を検討して慎重に行っている可能性がある



## 文献

- IT環境の整備は重要
    - IT環境は、病院によりばらつきが大きく、EBMや診療ガイドライン活用の阻害要因となっている
- 平成26-27年度厚生労働省委託事業：EBM（根拠に基づく医療）普及推進事業  
[http://minds4.jcqhcc.or.jp/implementation/qip/pdf/report\\_h26-27.pdf](http://minds4.jcqhcc.or.jp/implementation/qip/pdf/report_h26-27.pdf)
- 検査のガイドライン遵守率は、公表されると件数は増加はするものの十分ではない
    - The frequency of testing increased from 2.5% to 3.6% during the study period ( $p < 0.001$ ). (*J Sex Med.* 2015)
  - 手術のガイドラインは守られやすい
    - very high compliance rates (>90%) for every ERAS guideline. (*World J Surg.* 2017)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 結語

- ガイドラインの推奨を反映した診療を行う上で、臨床決断支援システムは有用である

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE





平成30年度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)

## 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

導入前後のコホート研究データ

兵庫医科大学 臨床疫学

作間 未織



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 目 的

システム導入前の1年間(2017年10月1日-  
2018年9月30日)と導入後の3か月間(2018  
年10月1日-2018年12月31日)における、患  
者背景や臨床データの推移、臨床決断支援  
システム稼働状況について報告する

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 患者背景

変数	導入前 (N=37,093)	導入後 (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	6,258 (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)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 現在の状況

- 稼働中の決断支援システム:
  - (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支援—原発性骨粗鬆症
  - (4) 骨粗鬆症ガイドラインに基づく支援—ステロイド性骨粗鬆症
- 導入前1年間に外来受診した患者総数: 37,093名
- 導入前1年間の延べ外来受診数: 209,522名
- 導入後3か月間に外来受診した患者総数: 20,642名
- 導入後3か月間の延べ外来受診数: 52,987名

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 患者背景とアラート稼働状況

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 薬物療法支援ガイドー腎機能

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 腎機能別推奨投与アラート

- アラート対象処方を受けた患者数:  
導入前 6,331人 (17%)  
導入後 3,595人 (17%)
- アラートを受けた患者数:  
導入前 905人 (14%)  
導入後 350人 (9%)
- アラート対象処方を受けた患者の該当薬剤処方回数  
(中央値、最小、最大):  
導入前 3件 (1, 78)  
導入後 2件 (1, 24)
- アラート対象処方を受けた患者のアラート回数  
(中央値、最小、最大):  
導入前 0件 (0, 22)  
導入後 0件 (0, 8)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 腎機能別推奨投与アラート

- アラート対象処方数:  
導入前 34,074件  
導入後 8,440件
- アラート稼働回数:  
導入前 2,552件 (7%)  
導入後 511件 (6%)
- 推奨投与への変更を行った回数:  
導入前 15件 (0.6%)  
導入後 45件 (9%)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## BUN (mg/dl) 値の推移

変数	導入前 (N=37,093)	導入後 (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 (中央値、四分位)	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)



## Cr (mg/dl) 値の推移

変数	導入前 (N=37,093)	導入後 (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 最大値 (中央値、四分位)	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)
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)



## EGFR (ml/分/1.73m<sup>2</sup>) 値の推移

変数	導入前 (N=37,093)	導入後 (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 最大値 (中央値、四分位)	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)



## 薬物療法支援ガイド「定期検査推奨薬剤」

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 定期検査推奨薬剤

注意喚起	薬剤名	対象検査項目
肝機能障害	エクア錠50mg ヴォトリエント錠200mg	AST、ALT、gGTP、T-Bil の全4項目
甲状腺機能障害	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	TSH、ft3、ft4 のいずれか
眼障害	アミオダロン塩酸塩速崩錠100mg アミオダロン塩酸塩速崩錠50mg	細隙灯検査

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 定期検査推奨アラート

- アラート対象処方を受けた患者数:  
導入前 415人(1.1%)  
導入後 309人 (1.5%)
- アラートを受けた患者数:  
導入前 223人 (54%)  
導入後 149人 (48%)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## アラート別患者数

- 眼検査推奨アラートを受けた患者数:  
導入前 64人 (29%)  
導入後 45人 (30%)
- 甲状腺機能検査推奨アラートを受けた患者数:  
導入前 11人 (4.9%)  
導入後 2人 (1.3%)
- 肝機能検査推奨アラートを受けた患者数:  
導入前 155人 (70%)  
導入後 104人 (70%)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## アラート稼働薬剤

薬剤名	導入前			導入後		
	処方数 (n=2,266)	アラート数 (n=1,831)	検査数 (n=99)	処方数 (n=590)	アラート数 (n=239)	検査数 (n=20)
エクア錠50mg	1701	643 (38)	77 (12)	452	149 (33)	15 (10)
アミオダロン塩酸塩速崩錠 (100mg)	311	271 (87)	7 (2.6)	79	65 (82)	2 (3)
アミオダロン塩酸塩速崩錠 (50mg)	140	118 (84)	3 (2.5)	32	22 (69)	1 (4.5)
スチパーガ錠40mg	64	38 (59)	11 (29)	12	3 (25)	2 (67)
スーテントカプセル12.5mg	39	6 (15)	0 (0)	12	0 (0)	0 (0)
ヴォトリエント錠200mg	7	5 (71)	1 (20)	11	0 (0)	0 (0)
インライタ錠1mg	0	0 (0)	0 (0)	2	0 (0)	0 (0)
インライタ錠5mg	4	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	0 (0)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE





## 薬物療法支援ガイドー骨粗鬆症

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



### ガイドラインに基づく臨床支援決断システムⅠ ＜原発性骨粗鬆症＞

対象：原発性骨粗鬆症又は骨粗鬆症の病名を有する患者  
骨粗鬆症診療ガイドライン2015に基づき以下の**予防医療喚起**を行う

A. 過去1年以内に骨密度検査がない場合  
→ **骨密度検査を推奨**

B. ビスホスホネート初回投与時\*  
→過去3か月以内に**血清Ca, P, Mg, Cre, BUN及び骨密度検査が無い場合には同検査を推奨**

\*過去三か月に同処方のない者

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 骨粗鬆症患者

- 骨粗鬆症患者：  
導入前 411人 (1.1%)  
導入後 325人 (1.6%)
- 骨密度検査推奨アラートを受けた患者数：  
導入前 313人 (76%)  
導入後 216人 (66%)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 骨密度検査推奨アラート

- ビスホスホネート総処方数：  
導入前 2,182件  
導入後 629件
- 骨粗鬆症の診断名下のビスホスホネート処方数：  
導入前 2,077件 (95%)  
導入後 573件 (91%)
- 骨密度検査推奨アラート稼働回数：  
導入前 1,586件 (73%)  
導入後 353件 (56%)
- 検査実施回数：  
導入前 68件 (4.3%)  
導入後 38件 (11%)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## ガイドラインに基づく臨床支援決断システムⅠ ＜原発性骨粗鬆症＞

対象：原発性骨粗鬆症又は骨粗鬆症の病名を有する患者  
骨粗鬆症診療ガイドライン2015に基づき以下の**予防医療喚起**を行う

A. 過去1年以内に骨密度検査がない場合

→ **骨密度検査を推奨**

B. ビスホスホネート初回投与時\*

→過去3か月以内に**血清Ca, P, Mg, Cre, BUN及び骨密度検査が無い場合には同検査を推奨**

\*過去三か月に同処方のない者

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## ビスホスホネート初回投与

- ビスホスホネート初回投与患者：  
導入前 131人 (0.4%)  
導入後 59人 (0.3%)
- 検査推奨アラートを受けた患者数：  
導入前 127人 (97%)  
導入後 54人 (92%)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## ビスホスホネートアラート

- ビスホスホネート総処方数:  
導入前 2,182件  
導入後 629件
- ビスホスホネート初回投与件数:  
導入前 136件 (6%)  
導入後 60件 (10%)
- 初回投与に対する検査推奨アラート稼働回数:  
導入前 131件 (96%)  
導入後 54件 (90%)
- 検査実施回数:  
導入前 0件 (0%)  
導入後 9件 (17%)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## ガイドラインに基づく臨床支援決断システム II ＜ステロイド性骨粗鬆症＞

対象: 経口ステロイドを3か月以上使用中の外来患者

骨粗鬆症診療ガイドライン2015に基づき以下の**予防医療喚起**を行う

- A. ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準1-6に該当する場合  
→ **ビスホスホネート処方を推奨**
- B. ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準に該当しない場合  
→ **骨折歴を確認を推奨**
- C. 過去一年間骨密度測定が実施されていない場合  
→ **骨密度測定を推奨**

危険因子		スコア
既存骨折	なし	0
	あり	7
年齢(歳)	<50	0
	50 ≤ <65	2
	≥65	4
ステロイド投与量 (PSL換算 mg/日)	<5	0
	5 ≤ <7.5	1
	≥7.5	4
腰椎骨密度 (%YAM)	≥80	0
	70 ≤ <80	2
	<70	4

### ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準\*

1. ステロイド投与量(PSL換算)7.5mg/日以上
2. 65歳以上
3. 50歳以上 & ステロイド投与量(PSL換算)5mg/日以上
4. 骨密度+70%以下
5. 骨密度+70~80% & ステロイド投与量5.0mg/日以上
6. 骨密度+70~80% & 50歳以上

\*対象: 経口ステロイド3か月以上使用中の患者  
†一年以内かつ直近の骨密度

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## ステロイド使用(3か月≤)患者

- ステロイド使用患者(3か月以上):  
導入前 535 (1.4%)  
導入後 432人 (2.1%)
- ビスホスホネート投与推奨アラートを受けた患者数:  
導入前 306人 (57%)  
導入後 214人 (50%)
- 骨折歴確認推奨アラートを受けた患者数:  
導入前 139人 (26%)  
導入後 91人 (21%)
- 骨密度検査推奨アラートを受けた患者数:  
導入前 495人 (93%)  
導入後 374人 (87%)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## ステロイド処方数

- ステロイド総処方数:  
導入前 5,461件  
導入後 1,469件
- 3か月以上使用中のステロイド処方数:  
導入前 3,752件 (69%)  
導入後 1,039件 (71%)

	導入前		導入後	
	アラート数	処方 (検査)数	アラート数	処方 (検査)数
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)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 結 語

- 決断支援システム導入前の1年間について、研究計画通りに順調にバックグラウンドデータが蓄積された
- 臨床決断支援システム導入後、3か月間の経過では、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が確認できた
- 支援システム導入後3か月間の中間解析において、支援に応じた処方変更や追加検査の増加傾向が認められており、システム導入が患者のヘルスアウトカムに大きな効果を及ぼすことが期待された

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



## 総合討論

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

# Association between heart rate on admission and in-hospital mortality among general inpatients

## Insights from Japan Adverse Drug Events (JADE) study

Marumi Yamamoto, MD<sup>a</sup>, Yoshinori Ohta, MD, PhD<sup>b</sup>, Mio Sakuma, MD, PhD, MPH<sup>a</sup>, Jiro Takeuchi, MD, PhD<sup>a</sup>, Chisa Matsumoto, MD, PhD, MSc<sup>c</sup>, Takeshi Morimoto, MD, PhD, MPH<sup>a,\*</sup>

### Abstract

Association between heart rate (HR) and in-hospital mortality in general patients irrespective of underlying diseases were not well scrutinized. We assessed the relationship between HR on admission and in-hospital mortality among general inpatients.

We used data from Japan Adverse Drug Events (JADE) study, a prospective cohort study. One tertiary care hospital in Japan with 13 medical and 12 surgical wards, and an intensive care unit (ICU). Patients (n=2360) were  $\geq 12$  years old and admitted to this hospital within 3 months; and pregnant women were excluded. We assessed the relationship between HR and mortality in five (<60, 60–79, 80–99, 100–119,  $\geq 120$  beats per minutes [bpm]) groups. We also compared the five HR groups according to the age (<70 years;  $\geq 70$  years) and wards (medical; surgical; ICU).

We enrolled 2360 patients (median age, 71 [interquartile range (IQR) 58–81] years) including 1147, 1068, and 145 patients in the medical and surgical wards, and the ICU, respectively. The median (IQR) HR on admission was 78 (68–91) bpm. Ninety-five patients died during hospitalization. Mortalities in the <60, 60–79, 80–99, 100–119, and  $\geq 120$  bpm groups were 2.9% (5/175), 2.7% (28/1047), 3.4% (26/762), 8.2% (24/291), and 14.3% (12/84), respectively ( $P < .001$ ). The adjusted odds ratios of in-hospital mortality was 3.64 (95% CI 1.88–7.05,  $P < .001$ ) when HR was  $\geq 100$  bpm in the medical ward; and 5.69 (95% CI 1.72–18.82,  $P = .004$ ) when HR  $\geq 120$  bpm in the surgical ward. There was no statistically significant relationship with the ICU.

In conclusion, higher HR should be associated with in-hospital mortality among patients with general diseases. Even with less severe condition or outside ICU, HR should be directed attention to and patients with high HR on admission should be taken additional therapy to reduce the further risk of deterioration.

**Abbreviations:** bpm = beats per minutes, HR = heart rate, ICU = intensive care unit, IQR = interquartile range, JADE study = Japan Adverse Drug Events study, OR = odds ratio.

**Keywords:** heart rate, Japan Adverse Drug Events (JADE) study, mortality

Editor: Bernhard Schaller.

This work was supported by JSPS KAKENHI Grant Numbers JP17689022 (TM), JP21659130 (TM), JP22390103 (TM), JP23659256 (TM), JP26293159 (TM), JP18H03032 (TM), JP22790494 (MS), JP24689027 (MS), JP15K08862 (MS), JP25860484 (YO), JP15K21535 (YO), and grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (H26-Iryo-Ippan-012 and H28-ICT-Ippan-004) (TM). However, these funding sources had no role in (1) study design; (2) the collection, analysis, and interpretation of data; (3) the writing of the report; and (4) the decision to submit the manuscript for publication.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

<sup>a</sup> Department of Clinical Epidemiology, <sup>b</sup> Division of General Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo, Japan, <sup>c</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Tokyo Medical University, Shinjuku, Tokyo, Japan.

\* Correspondence: Takeshi Morimoto, Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan (e-mail: t-morimoto@umin.net).

Copyright © 2019 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

Medicine (2019) 98:16(e15165)

Received: 28 August 2018 / Received in final form: 27 February 2019 / Accepted: 15 March 2019

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015165>

### 1. Introduction

High heart rate (HR) is associated with cardiovascular mortality and all-cause mortality in the general population.<sup>[1–3]</sup> A recent meta-analysis reported the relative risk of having 10 beats per minutes (bpm) resting HR as 1.08 (95% CI 1.06–1.10) for cardiovascular mortality among the general population.<sup>[1]</sup> The association between HR and in-hospital mortality has also been reported in patients with cardiovascular comorbidities.<sup>[4]</sup> Patients with acute ischemic stroke and HR  $\geq 83$  bpm on admission had higher risk of in-hospital mortality with adjusted odds ratio (OR) of 4.42.<sup>[4]</sup> However, the association between HR and in-hospital mortality in general patients irrespective of underlying diseases were not well scrutinized.

With any relationship between HR and in-hospital mortality, or any threshold to trigger it, the risk in such patients could be addressed to reduce mortality efficiently. In addition, any intervention aimed at reducing HR, or the sympathetic nervous system, might offer supplementary therapy for patients with abnormal HR on admission. Thus, we analyzed data from a prospective cohort study to clarify the association between HR and in-hospital mortality among general patients.

## 2. Methods

### 2.1. Study design and patient population

The Japan Adverse Drug Events (JADE) study involves series of cohort studies conducted to evaluate adverse drug events and medication errors in Japan.<sup>[5–8]</sup> In this study, we used the data from a tertiary care hospital. There were 13 medical and 12 surgical wards, and an intensive care unit (ICU). We included patients aged  $\geq 12$  years old, admitted to this hospital during a 3-month period from September through November 2013, while excluding pregnant women; because they were generally considered healthy people. Those aged  $< 12$  years were excluded because the median HR among them was higher than those  $\geq 12$  years.<sup>[9]</sup> Patients were followed-up until transfer, discharge, or death. The study protocol complied with the Declaration of Helsinki and the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects issued by the Ministry of Health, Labor, and Welfare in Japan.

The institutional review board of the hospital approved the study and the board waived the requirement of informed consent because all data were obtained as part of daily routine practice.

### 2.2. Data collection and definitions

In the JADE study, data on all clinical symptoms and signs as well as laboratory data were extracted from the electronic medical record from the admission to the discharge. Because patients were admitted due to a number of diseases or medical conditions, we categorized the primary diseases on admission into 15 groups by the International Classification Diseases 10th revision.<sup>[10]</sup>

The study primary endpoint was in-hospital mortality, and HR at admission was compared with in-hospital mortality. HR was treated as a continuous variable or categorized into five ( $< 60$ , 60–79, 80–99, 100–119,  $\geq 120$  bpm) groups; because we hypothesized that there was threshold to the risk of mortality. We analyzed the relationship between HR and mortality as a whole, stratified by the age ( $< 70$  years;  $\geq 70$  years) and wards (medical; surgical; ICU). The threshold of age was determined by the median value. The missing values were treated as missing without imputations and we analyzed the data without the missing variables.

### 2.3. Statistical analyses

The descriptive statistics were shown as median (interquartile range [IQR]) for continuous variables, and as numbers and percentages for categorical variables. We used Wilcoxon rank sum test or chi-square test to compare patients' characteristics between "died" and "survived" patients. We compared HR groups and mortalities by chi-square test.

To assess the association between HR on admission and in-hospital mortality adjusted for possible confounders, we constructed multivariable logistic regression models including the following independent variables; age, gender, systolic blood pressure, hemoglobin, total protein, creatinine, and white blood cell count as well as HR. Because there were a number of diseases or medical conditions, we could not adjust for such comorbidities, rather, we stratified by wards and adjusted the surrogates, which were associated with the severity in patients. We constructed four models by treating HR as continuous or dichotomized variable with different thresholds. We conducted all analyses using JMP 13.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)

software. Two tailed  $P$ -values  $< .05$  were considered statistically significant.

## 3. Results

We enrolled 2360 patients among the 3120 patients who were admitted during the study period. We excluded 365 patients with pregnancy or pregnancy complications, and another 395 patients who were  $< 12$  years old. The median age was 71 (IQR, 58–81) years; and men accounted for 54% (1266) (Table 1). The median HR was 78 (IQR 68–91) bpm. The missing values occurred in two patients with HR, and were generally observed in  $< 100$  patients for other variables, aside respiratory rate (1031), total bilirubin (108),  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (760), lactate dehydrogenase (272), alkaline phosphatase (538), and creatinine kinase (854). Common diseases or medical conditions included the circulatory system (26.7%), neoplasms (21.8%), and digestive system (19.4%) in the medical wards; neoplasms (33.2%), injury, poisoning, and certain other consequences of external causes (19.9%); and digestive system (13.2%), in the surgical wards; and injury, poisoning, and certain other consequences of external causes (38.6%), respiratory system (15.2%), and circulatory system (12.4%), in the ICU (Table 2).

During the hospital stay, the 95 patients who died were older than those who survived (median: 83 vs 70 years,  $P < .001$ ). Median HR among dead patients was higher than those who survived (92 vs 78 bpm,  $P < .001$ ) (Table 1). Patients who died during the hospital stay had significantly lower blood pressure, lower hemoglobin level, higher white blood cell count, higher urea nitrogen level, and higher lactate dehydrogenase level (Table 1).

Overall, in-hospital mortality was significantly elevated when the HR increased (Fig. 1A). Among patients with age less than 70 years, mortality in the  $\geq 120$  groups was 12.1% (4/33) ( $P < .001$ ; Fig. 1B), whereas those  $\geq 70$  years, mortality in the 100–119 and  $\geq 120$  groups were 12.2% (20/164) and 15.7% (8/51) ( $P < .001$ ; Fig. 1C), respectively.

In terms of wards, significant associations were observed in the medical and surgical wards (Fig. 2A and B, respectively). Mortalities in the  $< 60$ , 60–79, 80–99, 100–119, and  $\geq 120$  groups were 0% (0/90), 2.3% (11/484), 3% (11/367), 10.7% (18/169), and 10.8% (4/37) in the medical wards, respectively ( $P < .001$ ; Fig. 2A). In the surgical wards, for the  $\geq 120$  group, this was 14.8% (4/27) ( $P = .009$ ; Fig. 2B). Although mortalities in the  $< 60$  and  $\geq 120$  groups were relatively high in the ICU (30% [3/10] and 20% [4/20]), the difference was not statistically significant ( $P = .31$ ; Fig. 2C).

Multivariable logistic regression model showed that the adjusted OR for one increment in HR was 1.03 (95% CI 1.01–1.04,  $P < .001$ ) in the medical ward and 1.02 (95% CI 1.00–1.04,  $P = .03$ ) in the surgical ward, but not statistically significant in the ICU (Table 3, Model 1). With HR  $\geq 100$  bpm, adjusted OR for this category compared to HR  $< 100$  bpm was 3.64 (95% CI 1.88–7.05,  $P < .001$ ) in the medical ward; however, this was not statistically significant in the surgical wards ( $P = .10$ ) and ICU ( $P = .30$ ) (Table 3, Model 2). Similarly, at HR  $\geq 120$ , adjusted OR was 5.69 (95% CI 1.72–18.82,  $P = .004$ ) compared to HR  $< 120$  bpm in surgical ward, but not statistically significant in medical ward ( $P = .10$ ) or ICU ( $P = .70$ ) (Table 3, Model 3). There was no association between HR  $< 60$  bpm and in-hospital mortality either in the medical ( $P = .81$ ) or surgical wards ( $P = .80$ ), or ICU ( $P = .30$ ) (Table 3, Model 4).



**Table 1****Patient characteristics.**

Variables	All patients (n=2360)	Died (n=95)	Survived (n=2265)	P-value
Age (years), median (IQR)	71 (58–81)	83 (74–89)	70 (57–80)	<.001
Male, n (%)	1266 (54)	53 (56)	1213 (54)	.70
Heart rate (beats per minute), median (IQR)	78 (68–91)	92 (77–109)	78 (68–90)	<.001
Systolic blood pressure (mm Hg), median (IQR)	127 (112–145)	121 (99–146)	127 (112–145)	.03
Diastolic blood pressure (mm Hg), median (IQR)	74 (65–85)	70 (59–83)	74 (65–85)	.007
Respiratory rate (/min), median (IQR)	19 (16–23)	22 (18–26)	19 (16–23)	<.001
Hemoglobin (g/dL), median (IQR)	12.7 (11.0–14.1)	11.2 (8.7–13.1)	12.7 (11.1–14.1)	<.001
Hematocrit (%), median (IQR)	37 (32.6–40.7)	32.9 (25.9–38.5)	37.1 (32.9–40.7)	<.001
White blood cell (/ $\mu$ L), median (IQR)	6510 (5000–9098)	9040 (6310–13050)	6440 (4970–8945)	<.001
Platelet ( $\times 10^4/\mu$ L), median (IQR)	19.5 (15.6–24.2)	16.8 (11.7–22.5)	19.6 (15.8–24.3)	.002
Serum glucose concentration (mg/dL), median (IQR)	112 (97–139)	127 (101–193)	112 (97–138)	.006
Na (mmol/L), median (IQR)	139.2 (136.9–140.8)	136.7 (133.8–140.5)	139.2 (137.1–140.8)	.001
K (mmol/L), median (IQR)	4.1 (3.8–4.4)	4.2 (3.5–4.7)	4.1 (3.8–4.4)	.50
Cl (mmol/L), median (IQR)	103.0 (100.5–104.9)	100.0 (96.5–104.1)	103.0 (100.7–104.9)	<.001
Urea nitrogen (mg/dL), median (IQR)	15.2 (11.9–20.8)	28.1 (19.1–45.4)	15.0 (11.8–20.2)	<.001
Creatinine (mg/dL), median (IQR)	0.78 (0.63–0.98)	1.02 (0.75–1.62)	0.77 (0.63–0.96)	<.001
Total protein (g/dL), median (IQR)	6.8 (6.4–7.2)	6.3 (5.6–6.8)	6.8 (6.4–7.2)	<.001
Total bilirubin (mg/dL), median (IQR)	0.7 (0.5–1.0)	0.7 (0.5–1.2)	0.7 (0.5–1.0)	.06
Aspartate aminotransferase (U/L), median (IQR)	22 (17–31)	36 (24–91)	22 (17–30)	<.001
Alanine aminotransferase (U/L), median (IQR)	17 (12–26)	23 (14–47)	16 (12–25)	<.001
$\gamma$ -Glutamyltranspeptidase (U/L), median (IQR)	26 (16–52)	34 (18–113)	26 (16–50)	.03
Lactate dehydrogenase (U/L), median (IQR)	212 (179–264)	317 (257–465)	209 (178–257)	<.001
Alkaline phosphatase (U/L), median (IQR)	243 (190–313)	320 (222–516)	242 (189–310)	<.001
Creatine kinase (U/L), median (IQR)	77 (50–131)	86 (36–200)	77 (50–130)	.50
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), median (IQR)	68.6 (53.1–83.5)	46.5 (31.0–66.3)	69.4 (54.0–84.0)	<.001

IQR = interquartile range.

**4. Discussion**

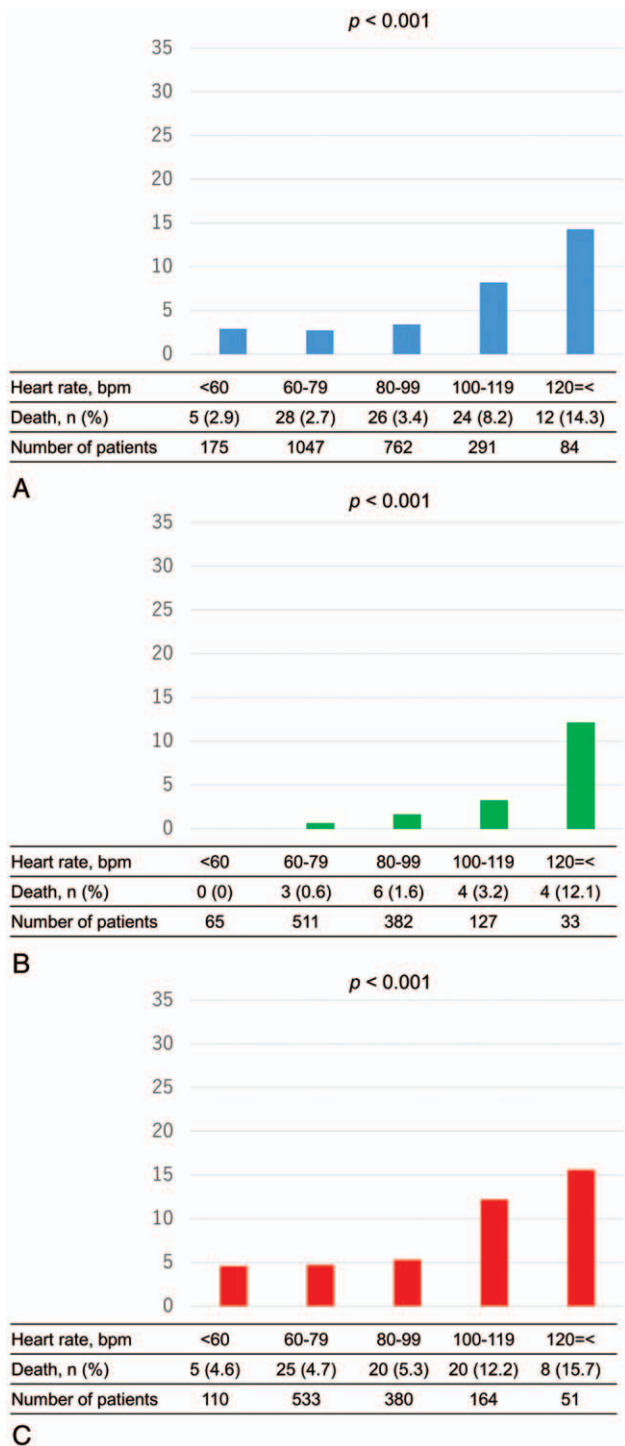
Similar to previous reports in the general population or among patients with specific diseases, we found higher HR was associated with higher in-hospital mortality among general in patients. This association was statistically significant in the medical and surgical wards with adjusted ORs of one bpm increment of 1.03 and 1.02, respectively. The threshold in this cohort was 100 bpm in the medical and 120 bpm in the surgical

wards. However, such thresholds, either higher or lower ones, were not apparent in the ICU, although some lower and higher threshold values were graphically implied.

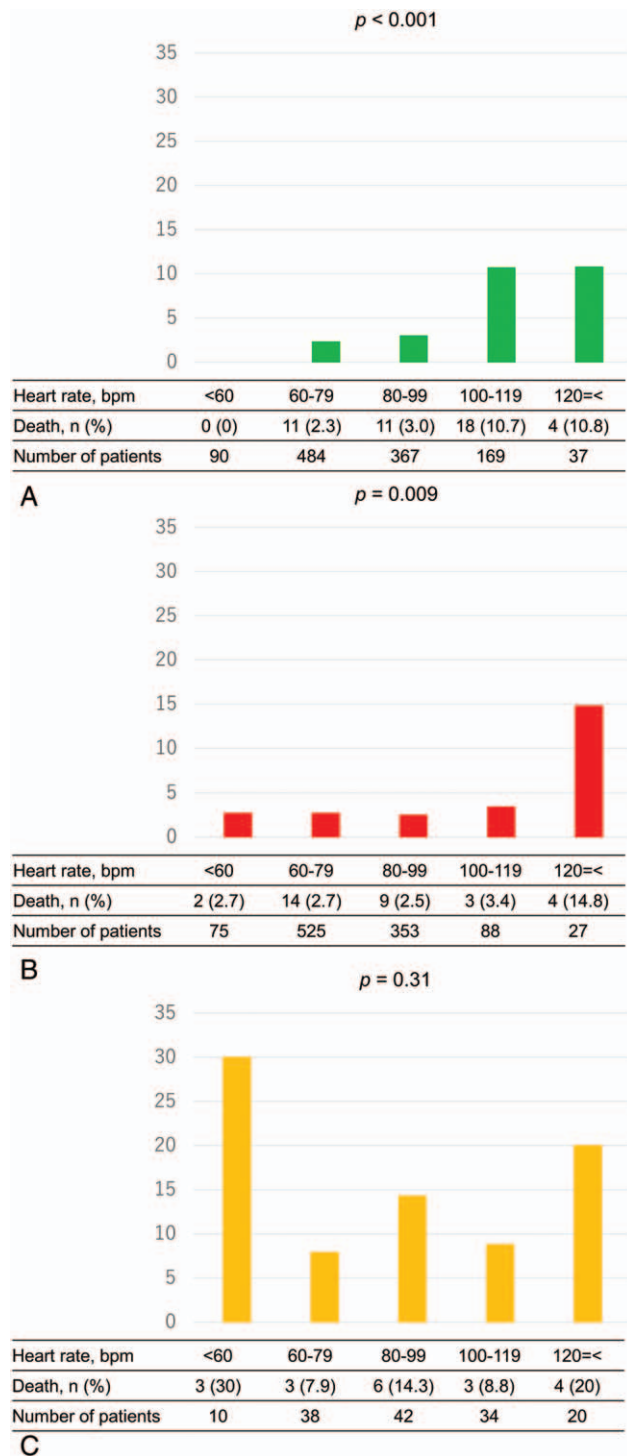
Recent meta-analysis showed that the general people with resting HR of  $\geq 80$  bpm had higher risk of cardiovascular and all-cause mortality with relative risks of 1.33 and 1.45, respectively.<sup>[2]</sup> Another meta-analysis showed that the resting HR was an independent predictor of coronary artery disease (hazard ratio:

**Table 2****Conditions on admission.**

Conditions on admissions	All patients, n (%) (n=2360)	Medical wards, n (%) (n=1147)	Surgical wards, n (%) (n=1068)	Intensive care unit, n (%) (n=145)
Certain infectious diseases	76 (3.2)	55 (4.8)	4 (0.4)	17 (11.7)
Neoplasms	605 (25.6)	250 (21.8)	355 (33.2)	0 (0)
Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism	19 (0.8)	13 (1.1)	5 (0.5)	1 (0.7)
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	62 (2.6)	43 (3.7)	7 (0.7)	12 (8.3)
Mental and behavioral disorders	51 (2.2)	42 (3.7)	2 (0.2)	7 (4.8)
Diseases of the nervous system	48 (2.0)	26 (2.3)	13 (1.2)	9 (6.2)
Diseases of the eye and adnexa	45 (1.9)	1 (0.1)	44 (4.1)	0 (0)
Diseases of the ear and mastoid process	19 (0.8)	1 (0.1)	18 (1.7)	0 (0)
Diseases of the digestive system	364 (15.4)	222 (19.4)	141 (13.2)	1 (0.7)
Diseases of the circulatory system	417 (17.7)	306 (26.7)	93 (8.7)	18 (12.4)
Diseases of the respiratory system	194 (8.2)	112 (9.8)	60 (5.6)	22 (15.2)
Diseases of the genitourinary system	109 (4.6)	35 (3.1)	73 (6.8)	1 (0.7)
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	32 (1.4)	13 (1.1)	19 (1.8)	0 (0)
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	28 (1.2)	6 (0.5)	21 (2.0)	1 (0.7)
Injury, poisoning, and certain other consequences of external causes	291 (12.3)	22 (1.9)	213 (19.9)	56 (38.6)



**Figure 1.** Heart rate on admission and in-hospital mortality in total cohort and according to age. (A) All patients; (B) patients younger than 70 years old; (C) patients equal to or older than 70 years old.



**Figure 2.** Heart rate on admission and in-hospital mortality according to ward. (A) Medical wards; (B) surgical wards; (C) intensive care unit.

1.12), stroke (HR, 1.05), all cancer types (hazard ratio, 1.09), and other diseases (hazard ratio, 1.25).<sup>[2]</sup> Long-term follow-up cohort from the Framingham Heart Study also reported the association between higher HR and cardiovascular events with hazard ratio of 1.15 for 11 bpm increment in the baseline HR during a median follow-up of 19 years.<sup>[11]</sup> The hazard ratio (1.32) for the same

increment in HR was also reported for heart failure.<sup>[11]</sup> These observations were derived from epidemiological studies among the general population, but other reports also suggested the associations among inpatients similar to our reports.

The association between baseline HR and in-hospital mortality has been reported in patients with cardiovascular diseases. HR on

**Table 3**  
**Multivariable model for the effect of heart rate on in-hospital mortality.**

	Medical ward (n = 1147)			Surgical ward (n = 1068)			Intensive care unit (n = 145)		
	Adjusted odds ratio	95% confidence interval	P-value	Adjusted odds ratio	95% confidence interval	P-value	Adjusted odds ratio	95% confidence interval	P-value
<b>Model 1</b>									
Heart rate (bpm)	1.03	1.01–1.04	< .001	1.02	1.00–1.04	.03	0.99	0.97–1.02	.50
Age (years)	1.06	1.03–1.10	< .001	1.04	1.01–1.08	.009	1.12	1.04–1.22	.01
Men	1.08	0.55–2.10	.80	2.44	1.09–5.48	.03	4.21	1.02–17.42	.05
Systolic blood pressure (mm Hg)	0.98	0.97–0.997	.02	1.01	0.995–1.02	.20	0.997	0.98–1.02	.70
Hemoglobin (g/dL)	0.90	0.78–1.04	.10	0.82	0.68–0.99	.04	0.74	0.51–1.04	.09
Total protein (g/dL)	0.66	0.45–0.97	.04	0.84	0.47–1.53	.60	0.30	0.11–0.69	.01
Creatinine (mg/dL)	1.12	0.92–1.30	.20	1.17	0.75–1.60	.40	1.05	0.60–1.70	.90
White blood cell (/ $\mu$ L)	1.00	0.999–1.00	.30	1.00	0.999–1.00	.20	1.00	0.999–1.00	.30
<b>Model 2</b>									
Heart rate $\geq$ 100 bpm	3.64	1.88–7.05	< .001	2.04	0.78–5.31	.10	0.52	0.14–1.95	.30
Age (year)	1.06	1.03–1.10	< .001	1.04	1.01–1.08	.01	1.13	1.05–1.24	.01
Men	1.10	0.56–2.15	.80	2.17	0.98–4.77	.06	4.38	1.04–18.43	.04
Systolic blood pressure (mm Hg)	0.98	0.97–0.997	.02	1.01	0.997–1.03	.10	0.997	0.98–1.02	.80
Hemoglobin (g/dL)	0.9	0.78–1.03	.10	0.84	0.69–1.01	.06	0.74	0.51–1.05	.10
Total protein (g/dL)	0.65	0.44–0.95	.03	0.68	0.39–1.20	.20	0.30	0.11–0.69	.01
Creatinine (mg/dL)	1.12	0.91–1.30	.20	1.18	0.76–1.60	.40	1.03	0.59–1.68	.90
White blood cell (/ $\mu$ L)	1.00	0.999–1.00	.30	1.00	0.999–1.00	.20	1.00	0.999–1.00	.30
<b>Model 3</b>									
Heart rate $\geq$ 120 bpm	2.56	0.80–8.19	.10	5.69	1.72–18.82	.004	1.37	0.28–6.66	.70
Age (year)	1.06	1.03–1.10	< .001	1.04	1.01–1.08	.01	1.11	1.04–1.21	.01
Men	1.02	0.53–1.99	.90	2.19	0.992–4.84	.05	3.80	0.92–15.7	.06
Systolic blood pressure (mm Hg)	0.98	0.97–0.995	.008	1.01	0.997–1.03	.10	0.998	0.98–1.02	.80
Hemoglobin (g/dL)	0.90	0.79–1.04	.20	0.83	0.69–1.00	.06	0.71	0.48–1.02	.08
Total protein (g/dL)	0.60	0.41–0.87	.009	0.71	0.40–1.26	.20	0.31	0.12–0.71	.01
Creatinine (mg/dL)	1.11	0.91–1.29	.20	1.17	0.74–1.59	.40	1.07	0.62–1.73	.80
White blood cell (/ $\mu$ L)	1.00	0.999–1.00	.20	1.00	0.999–1.00	.10	1.00	0.999–1.00	.30
<b>Model 4</b>									
Heart rate <60 bpm	–	–	–	0.81	0.18–3.66	.80	2.73	0.43–17.24	.30
Age (year)	1.07	1.03–1.10	< 0.001	1.04	1.01–1.08	.01	1.11	1.04–1.21	.01
Men	0.98	0.51–1.91	1.00	2.27	1.03–4.97	.04	3.76	0.92–15.41	.07
Systolic blood pressure (mm Hg)	0.98	0.97–0.99	.006	1.01	0.997–1.03	.10	0.998	0.98–1.02	.80
Hemoglobin (g/dL)	0.91	0.79–1.05	.20	0.84	0.70–1.02	.08	0.73	0.50–1.02	.07
Total protein (g/dL)	0.61	0.41–0.89	.01	0.66	0.37–1.18	.20	0.30	0.11–0.69	.01
Creatinine (mg/dL)	1.12	0.92–1.29	.20	1.17	0.75–1.59	.40	1.08	0.62–1.76	.80
White blood cell (/ $\mu$ L)	1.00	0.999–1.00	.20	1.00	0.999–1.00	.10	1.00	0.999–1.00	.30

admission was associated with in-hospital mortality with hazard ratio of 4.42 for 10 bpm increment in HR, in patients with acute ischemic stroke. The recalculated OR for 10 bpm increment in HR in the medical wards in our study was 1.33, and the effect was smaller than that reported in patients with acute ischemic stroke. The reason for this discrepancy is probably because our study enrolled all patients including relatively healthier ones and thus the effect of HR was diluted by such patients.<sup>[4]</sup> Not only HR on admission, but high HR 24–36 h after admission was also associated with in-hospital mortality in patients with heart failure.<sup>[12]</sup> Although we did not find any relationship between HR on admission and in-hospital mortality in patients in ICU, mortality was reported to decrease in such patients when HR was kept less than 100 bpm within the first admission day.<sup>[13]</sup> Thus, to the best of our knowledge, there has been no report to suggest the existence of a relationship between HR and in-hospital mortality among the general patients; and our study is the first to address this important clinical issue.

The association between HR and mortality was well documented, but the reasons for this association were not well clarified.<sup>[14]</sup> Several explanations were proposed such as low

physical fitness, higher blood pressure, or reduced variability in HR, and diminished baroreceptor sensitivity in those with high HR.<sup>[1,2,14]</sup> The immune or endocrine systems are impaired by the dysregulation of the autonomic nervous system in patients with chronic diseases, and HR variability is the indicator for the autonomic nervous system.<sup>[15–18]</sup> However, these explanations could not fully account for the pathophysiology of higher mortality, especially, within the context of short-term effect, observed among inpatients.

Association between baseline HR and in-hospital mortality should shed light on the effective risk stratification of inpatient care, among patients with cardiovascular diseases and the general inpatients. Patients with such elevated HR and with no apparent reasons for the high HR should be closely investigated to determine the reasons, and be monitored to prevent the deterioration of underlying diseases. This strategy could be more effective in the general medical or surgical wards, due to the apparent trend of in-hospital mortality in our study. On the other hand, this approach might not be effective in ICU, because ICU patients are being closely monitored due to their serious conditions already. Another approach is the use of medications,

which weakens the sympathetic nervous tone and decreases the HR. Such medications could be used as supplementary treatment to avoid fatality, in addition to therapy, targeting the underlying diseases. The effectiveness of beta-blockers in non-cardiac surgery patients remains controversial,<sup>[19]</sup> however, supportive treatments in this direction, should be investigated.

Several limitations must be addressed in this study. First, there were a number of diseases with significantly varied severity, in this cohort; because we enrolled all admitted adult patients. Mortality was primarily associated with underlying diseases and their severity. Because it was unrealistic to adjust for all disease categories in the multivariate models, we adjusted for the surrogate markers of mortalities such as blood pressure or critical laboratory parameters. Second, the number of patients were relatively small, especially in the ICU; therefore, the relationship, other than the categories used, might not have been well scrutinized. In addition, there were no statistically significant associations with the ICU. Third, we utilized the HR on admission only. HR changes over time and the first measurement of HR on the admission day might not be a precise indicator. However, there were no distinct rules to determine which timing of HR measurement is best for use as an indicator; therefore, it was inevitable to use the first measurement to stratify the patients' risk. Finally, the JADE study only enrolled Japanese patients; and this analysis utilized the data from just one hospital. To generalize and validate our results, it is necessary to conduct similar study with enough sample size in several settings.

## 5. Conclusion

We confirmed that higher HR was associated with higher in-hospital mortality among patients with general diseases in the medical and surgical wards. Even with less severe condition or outside ICU, HR should be directed attention to and patients with high HR on admission should be taken additional therapy to reduce the further risk of deterioration. Our findings should be attested to by further studies in other settings, or studies using interventional designs.

## Acknowledgments

This study used part of the data from JADE Study with Decision Support. We are indebted to Dr. Shinji Kosaka, Dr. Kiyoshi Kikuchi, Dr. Tsukasa Nakamura, Mr. Eisaku Hirano, Mr. Kazuo Takeshita, Mr. Tomohiro Sonoyama, Mr. Shuichi Kurahashi, Mr. Koichiro Ichiki, and Mr. Akito Uchio for their management of JADE Study with Decision Support.

## Author contributions

**Conceptualization:** Takeshi Morimoto.

**Data curation:** Yoshinori Ohta, Mio Sakuma, Jiro Takeuchi, Chisa Matsumoto, Takeshi Morimoto.

**Formal analysis:** Marumi Yamamoto, Jiro Takeuchi, Takeshi Morimoto.

**Funding acquisition:** Takeshi Morimoto.

**Investigation:** Marumi Yamamoto, Yoshinori Ohta, Jiro Takeuchi, Chisa Matsumoto, Takeshi Morimoto.

**Methodology:** Mio Sakuma, Takeshi Morimoto.

**Project administration:** Takeshi Morimoto.

**Resources:** Takeshi Morimoto.

**Supervision:** Takeshi Morimoto.

**Validation:** Yoshinori Ohta, Jiro Takeuchi, Takeshi Morimoto.

**Visualization:** Yoshinori Ohta, Jiro Takeuchi, Takeshi Morimoto.

**Writing – original draft:** Marumi Yamamoto, Takeshi Morimoto.

**Writing – review & editing:** Yoshinori Ohta, Mio Sakuma, Jiro Takeuchi, Chisa Matsumoto.

Takeshi Morimoto orcid: 0000-0002-6844-739X.

## References

- [1] Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *CMAJ* 2016;188:E53–63.
- [2] Zhang D, Wang W, Li F. Association between resting heart rate and coronary artery disease, stroke, sudden death and noncardiovascular diseases: a meta-analysis. *CMAJ* 2016;188:E384–92.
- [3] Aune D, Sen A, O'Hartaigh B, et al. Resting heart rate and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality – a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:504–17.
- [4] Erdur H, Scheitz JF, Grittner U, et al. Heart rate on admission independently predicts in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients. *Int J Cardiol* 2014;176:206–10.
- [5] Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in japan: the JADE study. *J Gen Intern Med* 2011;26:148–53.
- [6] Ohta Y, Sakuma M, Koike K, et al. Influence of adverse drug events on morbidity and mortality in intensive care units: the JADE study. *Int J Qual Health Care* 2014;26:573–8.
- [7] Sakuma M, Ida H, Nakamura T, et al. Adverse drug events and medication errors in Japanese paediatric inpatients: a retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf* 2014;23:830–7.
- [8] Ayani N, Sakuma M, Morimoto T, et al. The epidemiology of adverse drug events and medication errors among psychiatric inpatients in Japan: the JADE study. *BMC Psychiatry* 2016;16:303.
- [9] Darabi KF, Ortiz V. Childbearing among young Latino women in the United States. *Am J Public Health* 1987;77:25–8.
- [10] Jette N, Quan H, Hemmelgarn B, et al. The development, evolution, and modifications of ICD-10: challenges to the international comparability of morbidity data. *Med Care* 2010;48:1105–10.
- [11] Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, et al. Long-term cardiovascular risks associated with an elevated heart rate: the Framingham heart study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000668.
- [12] Lancellotti P, Ancion A, Magne J, et al. Elevated heart rate at 24–36 h after admission and in-hospital mortality in acute non-arrhythmic heart failure. *Int J Cardiol* 2015;182:426–30.
- [13] Kara D, Akinci SB, Babaoglu G, et al. Increased heart rate on first day in intensive care unit is associated with increased mortality. *Pak J Med Sci* 2016;32:1402–7.
- [14] Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, et al. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000;247:231–9.
- [15] Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007;25:909–20.
- [16] Abboud FM, Harwani SC, Chappleau MW. Autonomic neural regulation of the immune system: implications for hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension* 2012;59:755–62.
- [17] Stuckey MI, Tulppo MP, Kiviniemi AM, et al. Heart rate variability and the metabolic syndrome: a systematic review of the literature. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:784–93.
- [18] Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, et al. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2443–8.
- [19] Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD004476.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Clinical characteristics of pyogenic spondylitis and psoas abscess at a tertiary care hospital: a retrospective cohort study

Tsukasa Nakamura<sup>1,2</sup>, Takeshi Morimoto<sup>2,3\*</sup> , Kosuke Katsube<sup>4</sup>, Yuji Yamamori<sup>5</sup>, Junji Mashino<sup>2,6</sup> and Kiyoshi Kikuchi<sup>7</sup>

## Abstract

**Background:** Psoas abscess and pyogenic spondylitis are intractable diseases that require long-term treatment, but the clinical characteristics and causative organisms have not been fully investigated. Herein, we describe the clinical characteristics of these diseases and evaluate the factors associated with in-hospital mortality and the presence of gram-negative rods as causative microorganisms.

**Methods:** All patients diagnosed with pyogenic spondylitis or psoas abscesses at a tertiary hospital were included. We retrieved the clinical data (age, sex, outcome, length of hospital stay, disease, bacteria, medication, comorbidities, and treatment status), vital signs (blood pressure, heart rate, and body temperature), and laboratory test results (blood cell count, liver function, renal function, electrolytes, blood sugar, and C-reactive protein) of all patients. The outcomes were in-hospital deaths and positive cultures of gram-negative rods.

**Results:** We analyzed 126 patients consisting of 69 (55%) men with a population mean age of 72 years. Seventy-two patients had pyogenic spondylitis and 54 had psoas abscesses. Eleven patients (8.3%) died during admission. The causative bacteria were gram-positive cocci in 63 patients (50%) and gram-negative bacteria in 19 patients (15%). The multivariate logistic model showed that blood urea nitrogen (BUN) (odds ratio [OR] 1.04, 95% confidence interval [CI] 1.02–1.06) and cardiovascular diseases (OR 7.02, 95% CI 1.55–31.8) were associated with in-hospital mortality. Platelets less than 150,000/ $\mu\text{L}$  (OR 3.14, 95% CI 1.02–9.65) and higher aspartic aminotransferase (OR 1.02, 95% CI 1.00–1.03) were associated with gram-negative rods.

**Conclusions:** Patients with suspected psoas abscesses or pyogenic spondylitis having a high BUN level and a history of cardiovascular diseases have a higher risk of mortality.

**Keywords:** Pyogenic spondylitis, Psoas abscess, Mortality

## Background

Pyogenic spondylitis and psoas abscesses are caused by *Staphylococcus aureus*, often in areas with a low prevalence of tuberculosis [1–3]. Patients often have underlying diseases such as malignancies, diabetes mellitus, chronic renal failure, and cirrhosis, as well as long-term corticosteroid use [4–8]. These diseases are diagnosed using a combination of imaging techniques such as computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging

(MRI) and specimen cultures; however, diagnosis may often be difficult if the patient has few symptoms.

While some studies have reported the underlying diseases associated with pyogenic spondylitis and psoas abscesses [4–8], few have discussed the risk factors for a poor prognosis. It is also important to decide whether to administer antibiotics targeting gram-negative rods because bacteria other than *Staphylococcus* should be considered in some circumstances. Because clinical characteristics and risk factors associated with mortality or bacterial strains have not been well investigated, we described the clinical characteristics of patients with pyogenic spondylitis and psoas abscesses and investigated the factors associated with in-hospital deaths and the presence

\* Correspondence: [morimoto@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:morimoto@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

<sup>2</sup>Clinical Education and Research Center, Shimane Prefectural Central Hospital, Izumo, Japan

<sup>3</sup>Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan

Full list of author information is available at the end of the article





of gram-negative rods at the time of diagnosis. In addition, we compared the differences in clinical characteristics and outcomes between pyogenic spondylitis and psoas abscess, if any.

## Methods

### Study design and patients

We conducted a historical cohort study of all patients diagnosed with pyogenic spondylitis or psoas abscesses from 2000 to 2014 at Shimane Prefectural Central Hospital, a tertiary care hospital in Japan. Inclusion criteria were (1) patients who were diagnosed with pyogenic spondylitis or psoas abscesses by the physician in charge, (2) confirmation of the clinical diagnosis by radiological images, and (3) no apparent other causes that may mimic pyogenic spondylitis or psoas abscesses. There were no exclusion criteria. The diagnosis of pyogenic spondylitis and psoas abscess was confirmed using either CT or MRI. Bacteria associated with lesions or blood cultures were identified. Surgical interventions, such as percutaneous drainage, surgical drainage, and laminectomy, were determined by the physician in charge. The antimicrobial treatment was determined by the physician in charge based on the culture results and sensitivity analyses. Until the culture results were available or if the causative species could not be determined, empirical treatments based on established guidelines were administered.

We retrieved clinical data, vital signs, and laboratory test results of the patients from the Integrated Intelligent Management System database of Shimane Prefectural Central Hospital between August 1998 and August 2014. The Institutional Review Board of Shimane Prefectural Central Hospital approved this study. Since all data were obtained as part of our routine daily practice, informed consent was waived by the institutional review board.

### Measurements

Clinical data included age, sex, the primary complaint, days from admission to diagnosis of pyogenic spondylitis or psoas abscess, and comorbidities (diabetes, hypertension, hyperlipidemia, cardiac disease, cerebrovascular disease, neurological disease, liver disease, renal disease, malignancy, and surgical history).

We also collected data regarding patient vital signs (systolic blood pressure [SBP], diastolic blood pressure [DBP], heart rate, and body temperature) and laboratory test results (white blood cell count [WBC], hemoglobin, platelet cell count [Plt], C-reactive protein [CRP], aspartic aminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT], blood sugar, serum albumin [Alb], total bilirubin, lactate dehydrogenase [LDH], blood urea nitrogen [BUN], creatinine [Cr], sodium, and potassium) at the time of diagnosis.

We also collected data regarding treatment modalities (intravenous antimicrobial use and surgical treatments),

as well as in-hospital deaths and the length of time in the hospital.

### Statistical analyses

Continuous variables are presented as the mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), and categorical variables as numbers and percentages. We compared continuous variables with the Student's *t* test or the Wilcoxon rank-sum test on the basis of the distributions. We compared categorical variables with the  $\chi^2$  test when appropriate; otherwise, we used Fisher's exact test. To explore the factors associated with in-hospital mortality and the presence of gram-negative rods, we constructed multivariate logistic regression models. We analyzed all patients to identify factors associated with in-hospital mortality but selected only culture-positive patients to investigate the factors associated with gram-negative rods.

Included continuous variables were unmodified; however, the units for WBCs and Plts were 100 and 10,000, respectively. For convenience, platelets were only analyzed if less than 150,000/ $\mu$ L. Potential variables were the measured clinical variables described above, and final models were determined after backward selection. Associations are expressed as odds ratio [OR] and 95% confidence intervals [CI]. All statistical analyses were performed using Stata12. All reported *p* values were two-tailed, and *p* values < 0.05 were considered statistically significant.

## Results

### Patient characteristics

A total of 126 patients (72 with pyogenic spondylitis [57%] and 54 with psoas abscesses [43%]) (Table 1) were studied. Their mean age was  $72 \pm 11$  years (range 37–95 years). The number of male patients was 69 (55%). Lumbago or back pain was more frequent in pyogenic spondylitis (49 [68%] vs. 23 [43%],  $p = 0.004$ ), whereas shock was more frequent in psoas abscesses (9 [17%] vs. 2 [2.8%],  $p = 0.009$ ) (Table 1).

All 126 patients received antibiotic treatment. One patient received only oral antibiotics. A total of 54 (43%) patients received invasive interventions, and they were more frequent in psoas abscesses (29 [54%] vs. 25 [35%],  $p = 0.045$ ). The invasive interventions included 50 percutaneous drainage (40%), 4 laminectomy (3.2%), and 2 surgical drainage (1.6%). Two patients received multiple treatments, one patient received percutaneous drainage and laminectomy, another patient received percutaneous drainage and surgical drainage.

There were 11 in-hospital deaths (8.7%). Although there was one death (0.8%) within 14 days and 10 deaths (7.9%) 14 days after admission, these were not statistically significant ( $p = 0.82$ ). When we compared the

**Table 1** Patients characteristics

	All <i>n</i> = 126	Pyogenic spondylitis <i>n</i> = 72	Psoas abscess <i>n</i> = 54	<i>p</i> value
Variables	<i>n</i> (%) or mean ± SD or median [IQR]			
Male	69 (55)	38 (53)	31 (57)	0.61
Age, year	72 ± 11	74 ± 10	70 ± 11	0.07
Length of stay, days	60 [39–97]	60 [41–106]	58 [36–94]	0.06
In-hospital death	11 (8.7)	3 (4.1)	8 (15)	0.05
Invasive interventions	54 (43)	25 (35)	29 (54)	0.045
Percutaneous drainage	50 (40)	21 (29)	29 (54)	0.006
Operation	6 (4.8)	5 (6.9)	1 (1.9)	0.24
Laminectomy	4 (3.2)	4 (5.6)	0 (0.0)	0.13
Surgical drainage	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.9)	1.00
Days after admission to diagnosis, day	0 [0–11]	0 [0–5]	2 [0–20]	0.0167
Days after admission to diagnosis, day ≥ 14 days	28 (22)	10 (14)	18 (33)	0.016
Antibiotics use, days	28 [17–42]	28 [18–42]	30 [15–42]	0.79
Over 6 weeks	38 (30)	23 (32)	15 (28)	0.70
Symptoms				
Lumbago or back pain	72 (57)	49 (68)	23 (43)	0.004
Fever	51 (40)	32 (44)	19 (35)	0.30
Shock	11 (8.7)	2 (2.8)	9 (17)	0.009
Classification				
Type A*	–	33 (46)	–	–
Type B*	–	18 (25)	–	–
Type C*	–	21 (29)	–	–
Multiple abscesses	–	–	30 (56)	–
Co-morbidities	102 (81)	56 (78)	46 (85)	0.36
Hospitalized for comorbidity	57 (45)	27 (38)	30 (56)	0.044
Hospitalized for other infections	17 (13)	6 (8.3)	11 (20)	0.07
Bacterial detection	84 (67)	45 (63)	39 (72)	0.34
Gram-positive cocci	63 (50)	35 (49)	28 (52)	0.72
Gram-negative rods	19 (15)	8 (11)	11 (20)	0.15
Mycobacterium	2 (1.6)	2 (2.8)	0 (0.0)	0.51
Vital signs				
SBP, mmHg	132 ± 31	137 ± 28	127 ± 35	0.10
DBP, mmHg	75 ± 18	78 ± 15	70 ± 20	0.0151
Body temperature, °C	37.3 ± 1.1	37.4 ± 1.1	37.2 ± 1.1	0.27
Heart rate, /min	89 ± 19	88 ± 19	89 ± 19	0.30
Laboratory data				
WBC, × 10 <sup>2</sup> /μL	113 ± 51	106 ± 41	122 ± 61	0.07
Hb, g/dL	11.3 ± 2.2	11.7 ± 1.8	10.7 ± 2.5	0.0116
Plt, × 10 <sup>4</sup> /μL	22.8 ± 11.8	24.8 ± 11.5	20.0 ± 11.9	0.0234
CRP, mg/dL	11.1 ± 9.8	9.4 ± 8.4	13.3 ± 11.0	0.0233
T-bil, mg/dL	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.5	0.75
Alb, g/dL	3.3 ± 0.6	3.4 ± 0.6	3.1 ± 0.7	0.0045
AST, IU/L	33 ± 30	31 ± 28	37 ± 31	0.26

**Table 1** Patients characteristics (Continued)

	All <i>n</i> = 126	Pyogenic spondylitis <i>n</i> = 72	Psoas abscess <i>n</i> = 54	<i>p</i> value
ALT, IU/L	26 ± 23	26 ± 25	24 ± 19	0.73
LDH, IU/L	261 ± 123	239 ± 88	290 ± 153	0.0233
Blood sugar, mg/dL	152 ± 71	141 ± 66	165 ± 76	0.06
BUN, mg/dL	25.6 ± 22.8	20.9 ± 10.6	32.0 ± 32.0	0.0069
Cr, mg/dL	1.3 ± 1.7	1.0 ± 0.8	1.7 ± 2.5	0.0178
Na, mmol/L	137.0 ± 5.0	137.2 ± 5.1	136.7 ± 4.8	0.57
K, mmol/L	4.0 ± 0.6	4.0 ± 0.5	3.9 ± 0.7	0.42

\*Classification by Pola et al. [17]

number of deaths before, and 60 days after admission, there were 6 deaths (4.8%) and 5 deaths (4.0%), respectively.

The number of patients who had comorbidities was 102 (81%), including 36 (29%) with hypertension, 32 (25%) with a surgical history, 21 (17%) with malignancies, 19 (15%) with diabetes, 15 (12%) with neurological diseases, 18 (14%) with cardiac disease, and 15 (12%) with cerebrovascular disease (Table 2).

Laboratory testing and physical examinations indicated that CRP ( $13.3 \pm 11.0$  vs.  $9.4 \pm 8.4$  mg/dL,  $p = 0.02$ ), LDH ( $290 \pm 153$  vs.  $239 \pm 88$  IU/L,  $p = 0.02$ ), BUN ( $32.0 \pm 32.0$  vs.  $20.9 \pm 10.6$  mg/dL,  $p = 0.007$ ), and Cr ( $1.7 \pm 2.5$  vs.  $1.0 \pm 0.8$  mg/dL,  $p = 0.02$ ) were higher in psoas abscess cases (Table 1).

### Hospital courses

The median time from admission to diagnosis was 0 days (IQR 0–11, minimum 0 and maximum 185). In many cases, hospitalization occurred after the diagnosis of pyogenic spondylitis and psoas abscess (Table 1). The number of patients diagnosed with these diseases  $\geq 14$  days after hospitalization was 28 (22%) (median 31 days; IQR 21–50, minimum 14 and maximum 185). These patients developed pyogenic spondylitis or psoas abscesses during the course of hospitalization. There were 57 patients who were admitted for other comorbidities: medical department (40 patients) and surgical department (17 patients). Hospitalization for other infections were 17 patients. Comorbidities between pyogenic spondylitis and psoas abscess patients were generally similar (Table 2). Pyogenic spondylitis was diagnosed more rapidly than psoas abscesses (14% in  $\geq 14$  days vs. 33%,  $p = 0.016$ ). The duration of antibiotics use was a median of 28 days (IQR 17–42, minimum 0 and maximum 206). Thirty-eight patients (30%) received intravenous antibiotics for 6 weeks. There was no statistical difference in the long-term use of antibiotics among patients ( $p = 0.70$ ).

The median length of hospitalization was 60 days (IQR 39–97, minimum 4 and maximum 429). Eleven (8.7%) patients died during the hospitalization period.

Factors associated with in-hospital deaths included a lower SBP ( $110 \pm 35$  vs.  $134 \pm 30$  mmHg,  $p = 0.02$ ), a lower DBP ( $62 \pm 19$  vs.  $76 \pm 17$  mmHg,  $p = 0.03$ ), lower Alb ( $2.9 \pm 0.8$  vs.  $3.3 \pm 0.6$  mg/dL,  $p = 0.02$ ), higher AST ( $40 \pm 19$  vs.  $33 \pm 31$  IU/L,  $p = 0.02$ ), higher ALT ( $29 \pm 11$  vs.  $25 \pm 23$  IU/L,  $p = 0.04$ ), higher LDH ( $327 \pm 114$  vs.  $254 \pm 122$  IU/L,  $p = 0.01$ ), higher BUN ( $53.5 \pm 45.3$  vs.  $22.9 \pm 17.5$  mg/dL,  $p = 0.02$ ), and higher Cr ( $1.7 \pm 0.9$  vs.  $1.3 \pm 1.8$  mg/dL,  $p = 0.005$ ) (Table 3). The multivariate logistic model showed that BUN (OR 1.04, 95% CI 1.02–1.06) and cardiovascular disease (OR 7.02, 95% CI 1.55–31.8) were associated with in-hospital mortalities (Table 4).

### Microbiological examinations

Causal microorganisms were identified in 85 patients (67%), including gram-positive bacteria in 63 patients (50%), gram-negative rods in 19 patients (15%), and others or undetermined (Table 5).

Factors associated with gram-negative rods included lower Plts ( $15.8 \pm 9.6$  vs.  $22.9 \pm 12.3 \times 10,000/\mu\text{L}$ ,  $p = 0.0134$ ;  $\text{Plt} < 1.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ , 11 [58%] vs. 20 [30%],  $p = 0.034$ ) and higher ASTs ( $57 \pm 57$  vs.  $32 \pm 23$  IU/L,  $p = 0.0236$ ) (Table 6). The multivariate logistic model showed that platelets less than  $150,000/\mu\text{L}$  (OR 3.14, 95% CI 1.02–9.65) and higher aspartic aminotransferase (OR 1.02, 95% CI 1.00–1.03) were associated with gram-negative rods (Table 7).

### Discussion

We showed the epidemiology of pyogenic spondylitis and psoas abscesses, as well as the factors associated with in-hospital mortality and the presence of gram-negative rods in patients' cultures at a single center. The factors associated with mortality were an elevated BUN and a history of cardiovascular disease. The factors associated with a positive culture of gram-negative rods included higher AST and lower Plt laboratory results.

Previous studies have reported that the predisposing factors for bacterial spondylitis or psoas abscesses were diabetes mellitus, malnutrition, substance abuse, human immunodeficiency virus infection, malignancy, long-term



**Table 2** Co-morbidities of patients and status at hospitalization

	All n = 126	Pyogenic spondylitis n = 72	Psoas abscess n = 54	p value
Variables	n (%)			
Co-morbidities	102 (81)	56 (78)	46 (85)	0.36
Diabetes	19 (15)	10 (14)	9 (17)	0.80
Hypertension	36 (29)	23 (31)	13 (24)	0.43
Hyperlipidemia	7 (5.6)	5 (6.9)	2 (3.7)	0.70
Cardiac diseases	18 (14)	8 (11)	10 (18)	0.31
Cerebrovascular disease	15 (12)	6 (8.3)	9 (17)	0.17
Neurological disease	15 (12)	8 (11)	7 (13)	0.79
Dementia	4 (3.2)	4 (5.6)	0 (0.0)	0.13
Alcoholism	4 (3.2)	1 (1.4)	3 (5.6)	0.31
Neurosis	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.9)	1.00
Schizophrenia	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.7)	0.18
Mental retardation	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.9)	1.00
Depression	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.9)	1.00
Epilepsy	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0.43
Parkinson's disease	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.00
Pulmonary disease	7 (5.6)	3 (4.2)	4 (7.4)	0.46
Liver disease	7 (5.6)	4 (5.6)	3 (5.6)	1.00
Renal disease	8 (6.3)	3 (4.2)	5 (9.3)	0.29
Malignancy	21 (17)	9 (13)	12 (22)	0.16
Operation	32 (25)	17 (24)	15 (28)	0.68
Others	30 (24)	17 (24)	13 (24)	1.00
Osteoporosis	5 (4.0)	4 (5.6)	1 (1.9)	0.39
Pancreatitis	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.9)	1.00
Thyroid disease	3 (2.4)	1 (1.4)	2 (3.7)	0.58
Inguinal hernia	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0.43
Malignant syndrome	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.00
Hypoadrenalism	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.00
Gastrointestinal ulcer	4 (3.2)	2 (2.8)	2 (3.7)	1.00
Glaucoma	3 (2.4)	2 (2.8)	1 (1.9)	1.00
Discitis	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.00
Cholecystitis	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.00
Pemphigoid	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.00
Spinal stenosis	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0.43
Rheumatoid arthritis	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0.43
Reflux esophagitis	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.9)	1.00
Ureteral stent placement	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0.43
Common bile duct stone	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.00
Status at hospitalization				
Hospitalized for comorbidity	57 (45)	27 (38)	30 (56)	0.044
Medical department*	40 (32)	19 (26)	21 (39)	0.18
Surgical department**	17 (13)	8 (11)	9 (17)	0.43

**Table 2** Co-morbidities of patients and status at hospitalization (Continued)

	All n = 126	Pyogenic spondylitis n = 72	Psoas abscess n = 54	p value
Hospitalized for other infections	17 (13)	6 (8)	11 (20)	0.07
Urinary tract infection	7 (5.6)	1 (1.4)	6 (11)	0.042
Sepsis	4 (3.2)	2 (2.8)	2 (3.7)	1.00
Pneumonia	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.7)	0.19
Cholangitis	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.00
Liver abscess	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0.43
Pulmonary tuberculosis	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.00
Infectious arthritis	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.00

\*Comorbidities treated at medical department: blood stream infection 1, cardio-pulmonary arrest 1, cerebral infarction 1, cholangitis 1, congestive heart failure 2, diabetes 1, drug eruption 1, fever of unknown origin 2, gastric ulcer 1, leukemia 1, liver abscess 1, lumbago 2, malignant lymphoma 1, myeloma 2, neuralgia 1, Paget disease 1, pneumonia 3, pulmonary tuberculosis 1, renal failure 3, schizophrenia 1, sepsis 3, skin damage 1, transient ischemic attack 1, urinary tract infection 7

\*\*Comorbidities treated at the surgical department: abdominal trauma 1, burn injury 1, colon cancer 2, fall trauma 1, gastric cancer 2, hip pain 1, ileus 3, infectious arthritis 1, internal iliac artery aneurysm 1, knee pain 1, normal pressure hydrocephalus 1, subarachnoid hemorrhage 2

steroid use, chronic renal failure, liver cirrhosis, and sepsis [4–8]. Some reports have showed that CRP or WBCs were associated with recovery [9, 10], although our study showed that CRP was also associated with gram-negative rods.

*Staphylococcus* was found in 50–88% of patients in prior studies [3, 11, 12], and our study showed a similar percentage (60%). Among gram-negative bacteria identified in our study, *Escherichia coli* was found in 5.6%, which was slightly higher than the 2.8% reported in previous studies [11, 13]. *Mycobacterium tuberculosis* is a frequent cause of psoas abscesses in regions where tuberculosis is common (e.g., southern China) [1, 2]; however, the proportion of patients with tuberculosis among pyogenic spondylitis cases decreased to about 24% in these areas [3]. Tuberculosis is common in Japan, yet there was only one case of tuberculosis in our study, which may reflect an early diagnosis before progression to severe tuberculosis or before the incidence of tuberculosis decreased in Japan [14].

In previous studies, delay of treatment, old age, sepsis, and *E. coli* infection were reported as mortality risk factors [11, 15]. There were no differences in mortality between patients with and without gram-negative rods and between elderly and younger patients in our study. We assumed that all patients were promptly treated after the diagnosis. If the treatment was delayed, this factor might be associated with mortality. A previous report revealed an association between endocarditis and pyogenic spondylitis [16]; however, there were no cases of endocarditis

**Table 3** Factors associated with in-hospital mortality

Variables	Death (n = 11)	Alive (n = 115)	p value
	n (%) or mean ± SD or median [IQR]		
Male	7 (64)	62 (54)	0.75
Age, year	73 ± 10	72 ± 11	0.80
Length of stay, days	57 [34–86]	60 [39–98]	0.68
Diseases			
Psoas abscess	8 (73)	46 (40)	0.038
Invasive interventions	6 (55)	48 (42)	0.31
Percutaneous drainage	6 (55)	44 (38)	0.23
Operation	1 (9.1)	5 (4.3)	0.43
Laminectomy	0 (0.0)	4 (3.5)	1.00
Surgical drainage	1 (9.1)	1 (0.9)	0.17
Co-morbidities	9 (82)	93 (81)	1.00
Diabetes	1 (9.1)	18 (16)	1.00
Hypertension	4 (36)	32 (28)	0.51
Hyperlipidemia	1 (9.1)	6 (5.2)	0.48
Cardiac diseases	4 (36)	14 (12)	0.05
Cerebrovascular disease	1 (9.1)	14 (12)	1.00
Neurological disease	2 (18)	13 (11)	0.62
Pulmonary diseases	0 (0.0)	7 (6.1)	1.00
Liver disease	0 (0.0)	7 (6.1)	1.00
Renal disease	1 (9.1)	7 (6.1)	0.53
Maligancy	2 (18)	19 (17)	1.00
Operation	1 (9.1)	31 (27)	0.29
Others	2 (18)	28 (24)	1.00
Bacteria			
Gram-positive cocci	7 (64)	56 (49)	0.53
Gram-negative rods	0 (0.0)	19 (17)	0.21
Unknown	3 (27)	38 (33)	1.00
Vital signs			
SBP, mmHg	110 ± 35	134 ± 30	0.0196
DBP, mmHg	62 ± 19	76 ± 17	0.0310
Body temperature, °C	36.9 ± 1.1	37.4 ± 1.1	0.12
Heart rate, /min	93 ± 13	89 ± 19	0.33
Labo data			
WBC, × 10 <sup>2</sup> /μL	115 ± 56	113 ± 51	0.88
Hb, g/dL	10.2 ± 2.8	11.4 ± 2.1	0.07
Plt, × 10 <sup>4</sup> /μL	20.4 ± 18.8	23.0 ± 11.0	0.17
CRP, mg/dL	17.8 ± 12.2	10.4 ± 9.3	0.06
T-bil, mg/dL	1.1 ± 0.7	0.8 ± 0.5	0.11
Alb, g/dL	2.9 ± 0.8	3.3 ± 0.6	0.0220
AST, IU/L	40 ± 19	33 ± 31	0.0245
ALT, IU/L	29 ± 11	25 ± 23	0.0376
LDH, IU/L	327 ± 114	254 ± 122	0.0134

**Table 3** Factors associated with in-hospital mortality  
(Continued)

	Death (n = 11)	Alive (n = 115)	p value
Blood sugar, mg/dL	156 ± 42	151 ± 73	0.26
BUN, mg/dL	53.5 ± 45.3	22.9 ± 17.5	0.0197
Cr, mg/dL	1.7 ± 0.9	1.3 ± 1.8	0.0053
Na, mmol/L	134.6 ± 10.0	137.3 ± 4.2	0.86
K, mmol/L	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.6	0.68

in our study. Psoas abscesses are generally reported to have higher morbidity and mortality. One study reported that the mortality rate of primary and secondary abscesses was 2.4% and 19%, respectively, and may approach 100% in untreated cases [1]. Our study had a similar mortality rate (15%), including primary and secondary psoas abscesses, although we could not differentiate them.

When the causative microorganism could not be identified, clinicians must administer an empirical treatment. The empirical treatment policy of the institution was following: (1) vancomycin ± cefazolin in general and (2) meropenem or similar antibiotics when gram-negative bacteria was likely in the setting of previous organism or infections of other sites. Those patients with an elevated BUN or cardiovascular comorbidity were at a higher risk of mortality. Therefore, such patients should receive broad-spectrum antibiotics as well as aggressive drainage and other intensive supportive therapies. The factors associated with gram-negative rods should also be a guide for empirical treatments. The prevalence of gram-negative rods was low, but those with lower platelet counts or elevated ASTs may be at a higher risk of gram-negative rod infections. These patients should receive antibiotics that target gram-negative rods as an initial therapy.

A new classification of pyogenic spondylodiscitis has been reported [17]. The new classification was based on clinical symptoms and radiological findings and associated with recurrence rate and mortality. Since our study had a retrospective design, we could not obtain the information necessary to reclassify our patients and our risk factors should be re-evaluated in future studies incorporating the new classification.

In this study, BUN and a history of cardiovascular disease were associated with in-hospital deaths. Low Plts

**Table 4** Multivariate logistic model for death

	Odds ratio	95% confidence interval
BUN, mg/dL	1.04	1.02–1.06
Cardiovascular diseases	7.02	1.55–31.8

**Table 5** Causative bacteria

Bacteria	All (n = 126) n (%)
Identified	85 (67)
Gram-positive cocci	63 (50)
Staphylococci	51 (40)
MSSA	28 (22)
MRSA	12 (9.5)
CNS	11 (8.7)
Enterococci	3 (2.4)
Streptococci	8 (6.3)
Gram-negative rods	19 (15)
<i>Escherichia coli</i>	7 (5.6)
Klebsiella	3 (2.4)
Prevotella	3 (2.4)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (1.6)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (0.8)
Bacteroides	4 (3.2)
Mycobacterium	2 (1.6)
<i>Tuberculosis</i>	1 (0.8)
Nontuberculosis	1 (0.8)
Other bacteria	2 (1.6)
Unknown	41 (33)

MSSA methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MRSA methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CNS coagulase-negative *Staphylococcus*; *Enterococci* *Enterococcus faecium* 1, *Enterococcus faecalis* 2; *Streptococci* alpha-hemolytic *Streptococcus* 1, *Streptococcus agalactiae* (type B group) 3, *Streptococcus intermedius* 1, *Streptococcus sanguinis* 1, *Streptococcus pneumoniae* 2; *Klebsiella* *Klebsiella pneumoniae* 2, *Klebsiella oxytoca* 1; *Prevotella* *Prevotella oris* 1, *Prevotella melaninogenica* 1, unidentified 1; *Bacteroides* *Bacteroides fragilis* 3, *Bacteroides thetaiotaomicron* 1; other bacteria: *Corynebacterium* sp. 1

(< 150,000/ $\mu$ L) and high ASTs were associated with gram-negative rods after performing multivariate analyses. For the group with a higher risk of in-hospital mortality, aggressive drainage should be considered in addition to intensive antimicrobial combination therapy. Although the frequency of gram-negative rods was low, the use of wide-spectrum antibiotics should be considered for the group with a high probability of having gram-negative rods based on these risk factors.

This study has some limitations. First, since our study had a retrospective design, we were unable to measure all factors. Second, we investigated a total of 126 patients, and this sample size is insufficient for robust multivariate analyses. We also could not break down into small homogenous group due to small sample size. However, our primary purpose was to describe the general picture of patients who were diagnosed in daily practice. Third, since we focused solely on patients with pyogenic spondylitis or psoas abscesses and did not analyze all patients who presented with fever and lower

**Table 6** Factors associated with gram-negative rods

	GNR (n = 19)	Others (n = 66)	p value
Variables	n (%) or mean $\pm$ SD or median [IQR]		
Male	13 (68)	33 (50)	0.20
Age, year	71 $\pm$ 9	72 $\pm$ 12	0.41
Psoas abscess	11 (58)	29 (44)	0.31
In hospital death	0 (0.0)	8 (12)	0.19
Invasive intervention	11 (58)	35 (53)	0.80
Percutaneous drainage	10 (53)	33 (50)	1.00
Operation	2 (11)	3 (4.5)	0.31
Laminectomy	2 (11)	2 (3.0)	0.22
Surgical drainage	0 (0.0)	1 (1.5)	1.00
Co-morbidities	15 (79)	52 (79)	1.00
Diabetes	3 (16)	9 (14)	0.73
Hypertension	5 (26)	12 (18)	0.52
Hyperlipidemia	2 (11)	3 (4.5)	0.31
Cardiac diseases	4 (21)	9 (14)	0.48
Cerebrovascular disease	5 (26)	8 (12)	0.15
Neurological disease	3 (16)	9 (14)	0.73
Pulmonary disease	0 (0.0)	4 (6.1)	0.57
Liver disease	1 (5.3)	4 (6.1)	1.00
Renal disease	0 (0.0)	4 (6.1)	0.57
Malignancy	1 (5.3)	12 (18)	0.28
Operation	6 (32)	17 (26)	0.77
Others	6 (32)	12 (18)	0.22
Vital signs			
SBP, mmHg	124 $\pm$ 27	131 $\pm$ 32	0.40
DBP, mmHg	75 $\pm$ 18	72 $\pm$ 16	0.58
Body temperature, $^{\circ}$ C	37.7 $\pm$ 1.3	37.4 $\pm$ 1.1	0.59
Heart rate, /min	91 $\pm$ 17	91 $\pm$ 20	0.83
Laboratory			
WBC, $\times 10^2/\mu$ L	138 $\pm$ 69	120 $\pm$ 49	0.42
Hb, g/dL	11.8 $\pm$ 2.0	11.1 $\pm$ 2.1	0.16
Plt, $\times 10^4/\mu$ L	15.8 $\pm$ 9.6	22.9 $\pm$ 12.3	0.0134
Plt < $1.5 \times 10^4/\mu$ L	11 (58)	20 (30)	0.034
CRP, mg/dL	17.1 $\pm$ 9.5	12.6 $\pm$ 9.8	0.07
T-bil, mg/dL	1.0 $\pm$ 0.6	0.8 $\pm$ 0.4	0.18
Alb, g/dL	3.2 $\pm$ 0.6	3.2 $\pm$ 0.6	0.70
AST, IU/L	57 $\pm$ 57	32 $\pm$ 23	0.0236
ALT, IU/L	31 $\pm$ 23	27 $\pm$ 25	0.22
LDH, IU/L	292 $\pm$ 126	264 $\pm$ 108	0.37
Blood sugar, mg/dL	147 $\pm$ 83	157 $\pm$ 73	0.23
BUN, mg/dL	26.9 $\pm$ 14.9	25.2 $\pm$ 20.6	0.19
Cr, mg/dL	1.3 $\pm$ 1.2	1.3 $\pm$ 1.7	0.24
Na, mmol/L	136.9 $\pm$ 3.7	137.0 $\pm$ 4.7	0.86
K, mmol/L	4.0 $\pm$ 0.6	3.8 $\pm$ 0.5	0.66

GNR gram-negative rods

**Table 7** Multivariate logistic model for gram-negative rods

	Odds ratio	95% confidence interval
Plt < 1.5 × 10 <sup>4</sup> /μL	3.14	1.02–9.65
AST, IU/L	1.02	1.00–1.03

back pain, there is a possibility of missed cases. However, considering that our institution is a teaching hospital with easy access to imaging technology, we believe that the number of missed cases is low. Fourth, bacteria were not identified in all cases. Therefore, factors related to gram-negative bacteria should be interpreted with caution. Fifth, there were no established protocols for antibiotics and surgical treatments because this study was a retrospective observational study. The effect of treatment modalities on mortality should be considered. Sixth, we could not classify the psoas abscesses as primary and secondary. If we had been able to differentiate between primary and secondary psoas abscesses, we might have indicated another risk factor for mortality as reported in the previous study. Seventh, there were many variables we compared between pyogenic spondylitis and psoas abscess. The issue of multiple comparisons and the resultant significance should be considered to interpret the results.

## Conclusion

In clinical practice, pyogenic spondylitis and psoas abscesses are likely to be severe in the presence of low blood pressure, malnutrition, liver failure, and kidney dysfunction. When deciding which antibiotic to use, the possibility of gram-negative bacteria should be considered in patients with low Plts and liver dysfunction.

## Abbreviations

Alb: Albumin; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartic aminotransferase; BUN: Blood urea nitrogen; CI: Confidence interval; CNS: Coagulase-negative Staphylococcus; Cr: Creatinine; CRP: C-reactive protein; CT: Computed tomography; DBP: Diastolic blood pressure; GNR: Gram-negative rods; IQR: Interquartile range; LDH: Lactate dehydrogenase; MRI: Magnetic resonance imaging; MRSA: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus; MSSA: Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus; OR: Odds ratio; Plt: Platelet cell count; SBP: Systolic blood pressure; SD: Standard deviation; WBC: White blood cell count

## Acknowledgments

We express appreciation to Ms. Emi Onoda, medical secretary for performing data extraction.

## Funding

This work was partly supported by a grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (H28-ICT-004) and JSPS KAKENHI Grant Numbers 26293159 and 18H03032.

## Availability of data and materials

The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author by request.

## Authors' contributions

TN and TM designed the study and analyzed the datasets. TN, KoK, YY, JM, and KiK performed the data collection. TN and TM wrote and revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Ethics Review Board of Shimane Prefectural Central Hospital (R14–060). Since all data were obtained as part of our routine daily practice, informed consent was waived by the institutional review board.

## Consent for publication

Not applicable.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interest.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Author details

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Shimane Prefectural Central Hospital, Izumo, Japan. <sup>2</sup>Clinical Education and Research Center, Shimane Prefectural Central Hospital, Izumo, Japan. <sup>3</sup>Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan. <sup>4</sup>Department of Orthopedics, Shimane Prefectural Central Hospital, Izumo, Japan. <sup>5</sup>Department of Emergency Medicine, Shimane Prefectural Central Hospital, Izumo, Japan. <sup>6</sup>Department of General Medicine, Shimane Prefectural Central Hospital, Izumo, Japan. <sup>7</sup>Department of Pediatrics, Shimane Prefectural Central Hospital, Izumo, Japan.

Received: 16 June 2018 Accepted: 15 November 2018

Published online: 28 November 2018

## References

- Mallik IH, Thoufeeq MH, Rajendran TP. Iliopsoas abscesses. *Postgrad Med J*. 2004;80(946):459–62.
- Muckley T, Schutz T, Kirschner M, Potulski M, Hofmann G, Buhren V. Psoas abscess: the spine as a primary source of infection. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(6):E106–13.
- Yee DKH, Samartzis D, Wong YW, Luk KDK, Cheung KMC. Infective spondylitis in Southern Chinese. A descriptive and comparative study of ninety-one cases. *Spine*. 2010;35:635–41.
- Del Curling OJ, Gower DJ, McWhorter JM. Changing concepts in spinal epidural abscess: a report of 29 cases. *Neurosurgery*. 1990;27:185–92.
- Sampath P, Rigamonti D. Spinal epidural abscess: a review of epidemiology diagnosis and treatment. *Journal of Spinal Disorders*. 1999;12:89–93.
- Reihsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev*. 2000;23:175–204.
- Boszczyk BM, Krause P, Bolay H, Hohmann F, Mayer HM. Spinal epidural abscess following blunt pelvic trauma. *Eur Spine J*. 2000;9:80–4.
- Soehle M, Wallengang T. Spinal epidural abscesses: clinical manifestations, prognostic factors and outcomes. *Neurosurgery*. 2002;51:79–85.
- Rosahl SK, Gharabaghi A, Zink P, MI S. Monitoring of blood parameters following anterior cervical fusion. *J Neurosurg*. 2000;92:169–74.
- An HS, Seldomridge A. Spinal infections Diagnostic tests and imaging studies. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;444:27–33.
- Navarro Lopez V, Ramos JM, Meseguer V, Perez Arellano JL, Serrano R, Garcia Ordonez MA, et al. Microbiology and outcome of iliopsoas abscess in 124 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(2):120.
- Govender S. Spinal infection. *The Bone & Joint Journal*. 2005;87-B:1454–8.
- Lin MF, Lau YJ, Hu BS, Shi ZY, Lin YH. Pyogenic psoas abscess: analysis of 27 cases. *J Microbiol Immunol Infect*. 1999;32(4):261–8.
- Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45:928–52.
- Huang JJ, Ruaan MK, Lan RR, Wang MC. Acute pyogenic iliopsoas abscess in Taiwan: clinical features, diagnosis, treatments and outcome. *J Infect*. 2000;40(3):248–55.

16. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, Perelman M, Maor E, Sidi Y. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis co-infection. *Am J Med.* 2014;127(7):669.e9–669.e15.
17. Pola E, Autore G, Formica VM, Pambianco V, Colangelo D, Cauda R, et al. New classification for the treatment of pyogenic spondylodiscitis: validation study on a population of 250 patients with a follow-up of 2 years. *Eur Spine J.* 2017;26(Suppl 4):479–88. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5043-5>. Epub 2017 Mar 21.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**At BMC, research is always in progress.**

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)





## ORIGINAL RESEARCH

Experience of receiving care by interns reduces psychological barrier of community residents to further care in Japan

## AUTHORS



Akiteru Takamura<sup>1</sup> MD, MEd, Senior Assistant Professor



Takeshi Morimoto<sup>2</sup> MD, PhD, MPH, Professor \*

## CORRESPONDENCE

\*Prof Takeshi Morimoto morimoto@kuhp.kyoto-u.ac.jp

## AFFILIATIONS

<sup>1</sup> Department of Medical Education, Kanazawa Medical University, Kahoku-gun, Japan

<sup>2</sup> Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo, Japan

## PUBLISHED

5 September 2018 Volume 18 Issue 3

## HISTORY

RECEIVED: 14 October 2017

REVISED: 6 May 2018

ACCEPTED: 30 May 2018

## CITATION

Takamura A, Morimoto T. Experience of receiving care by interns reduces psychological barrier of community residents to further care in Japan. *Rural and Remote Health* 2018; **18**: 4613. <https://doi.org/10.22605/RRH4613>

Except where otherwise noted, this work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International Licence

## ABSTRACT:

**Introduction:** A uniform certified basic training program for interns started in Japan in 2004. Following this change, more interns chose to train in community settings, including in rural areas. Patients' experiences of and attitudes toward interns' practice might vary across communities. To examine the geographic and demographic variations linked to the new training system, a nationwide cross-sectional survey was conducted and analyzed.

**Methods:** Two years after the start of the new certified basic program, 2400 adults were randomly selected from all areas of Japan. Those who participated were asked about their experiences of and attitudes toward interns' practice.



The data were used to compare differences in geographic areas and by demographic factors.

**Results:** A total of 1109 (46%) people participated in the study. Of these, 10% (114/1109) had been treated by interns. In total, 37% (410/1084) of respondents were prepared to accept treatment from interns. Those with personal experience of receiving treatment from an intern were significantly more likely to be comfortable with the idea than those who had no personal experience (55%,  $p < 0.001$ ). This acceptance level did not vary by region or population (between urban and rural areas). People who were comfortable with interns providing treatment, and who had personal experience of care provision by interns (they or a family member had done so) were more likely to understand the importance of interns being able to practice as part of their clinical training (92% ( $p < 0.001$ ) vs 76% ( $p = 0.006$ )). They were also more likely to believe that interns should be able to receive training at smaller hospitals (76% ( $p < 0.001$ ) vs 77% ( $p = 0.02$ )).

**Conclusions:** Acceptance by patients of interns' practice was positively associated with experience of care provision by interns. However, there was no significant difference of acceptance among geographic conditions, and among the size of population. Community-based medical education could be implemented and developed independent of geographic and demographic elements in Japan.

## KEYWORDS:

attitudes, community-based medical education, general public, interns, Japan, survey.

## FULL ARTICLE:

### Introduction

Patients often prefer to see an experienced doctor because they worry that inexperienced doctors will not be able to provide them with suitable treatment<sup>1</sup>. It can therefore be a challenge for junior doctors, also known as interns, to establish good relationships with patients while acquiring the necessary clinical skills through practice<sup>2,3</sup>. Some studies have suggested that patients' level of comfort with care provided by interns appears to differ with interns' level of involvement and competencies, as well as other factors<sup>4-6</sup>. It has also been reported that community-based medical education could play an important role in not only nurturing clinical skills but also understanding community health care for interns and medical students<sup>7,8</sup>. Recently, both urban and rural or remote communities internationally have had reported benefits in terms of medical education from community-based clinical training<sup>9-11</sup>. Previous investigations have shown the importance of active participation of communities in understanding not only community medicine but also the whole community itself<sup>12</sup>. Some past studies have also suggested that these programs can benefit in primary care settings in particular<sup>8,13,14</sup>. However, few studies in medical education have investigated purely geographic or demographic elements, and especially those with a community resident perspective. It is not known whether there is an association between demography or geographic region and patients' acceptance or attitudes toward care provided by interns<sup>15</sup>.

A new internship system started in 2004 in Japan, in which interns had to complete 6 months of training in internal medicine; 3 months in emergency medicine; and at least 1 month in each of surgery, pediatrics, obstetrics and gynecology, and community medicine, in 2 years training curricula. Before this, almost 90% of interns were trained in tertiary hospitals. Since 2004, approximately 60% of interns have chosen to start their internships in community hospitals, including in rural or remote areas. Community awareness of clinical training among interns might therefore have changed in recent years.

To investigate the associated geographic elements of the practice by interns, a nationwide survey was carried out in Japan to focus on the relationships between attitudes toward care provided by interns, and patients' experience of this, and whether geographic and demographic variables affected acceptance or understanding of the need for intern training, especially following introduction of the new internship system.

### Methods



## ***Study design and participants***

A nationwide survey was conducted using a representative sample of 2400 people (15–79 years) selected from the entire population of Japan in 2005. A custom research service (Nippon Research Center; <http://www.nrc.co.jp/english/services/custom>) was used and the inclusion criteria and sample size were fixed. Participants were selected by multistage stratified random sampling. Municipalities were selected, then specific areas within municipalities, and participants were then selected using the Japanese basic resident register. A total of 200 research assistants went door-to-door to conduct surveys with participants in March 2006. The research assistants visited each participant twice. During the initial visit, they asked participants to complete a paper questionnaire on their views on care from interns, plus demographic factors. They visited again to collect the questionnaire several days later. If the assistants could not contact the participants at the second visit, those people were considered to have declined to participate.

## ***Questionnaire***

The questionnaire was developed to measure the experience of and attitudes toward care provision by interns. Key questions addressed participants' experience with, impressions of and requirements associated with treatment by interns. Most of the questions had multiple-choice responses. Eight non-medically trained people reviewed the questionnaire prior to the survey to improve its clarity and brevity.

## ***Measurements and statistical analysis***

Data were obtained on participants' characteristics and opinions, including several on experience of and attitudes toward care provision by interns: experience of receiving care from an intern, willingness to accept care provided by interns and the reasons for this, and differences in acceptance of care from interns. Participants were also asked about the importance of nurturing the next generation of doctors and where interns should develop their clinical skills.

Anyone who had ever had a medical appointment with an intern, or whose family member had done so, was defined as having experienced care provided by an intern. Participants' spouses, parents, grandparents, siblings, children and grandchildren were included as family members. Anyone answering 'no/unsure' was defined as having no experience of care provided by interns. Acceptance of care provision by interns was classified into binary variables. Participants who answered 'I am indifferent about being seen by an intern', 'I want to be seen by an intern, if possible', or 'I would love to be seen by an intern' were considered to accept care provided by interns. Those who answered 'I absolutely do not want to be seen by an intern' or 'I do not want to be seen by an intern, if possible' were considered not to accept care from interns.

To examine whether location influenced experience and attitude toward care provision by interns, participants were gathered from almost all regions in Japan and divided into five areas (Hokkaido and Tohoku, 15.4%; Kanto, 30.8%; Chubu and Hokuriku, 20.1%; Kinki, 13.6%; Chugoku, Shikoku and Kyushu, 20.0%). The participants were from communities with a variety of population sizes: 19.2% were from the 14 most populated cities, 30.9% from municipalities with a population of more than 150 000, 22.5% from municipalities with a population of 50 000–150 000, 8% from municipalities with a population of less than 50 000 and 19.3% from rural areas. Participants were classified into age groups: 15–19 years, 20–29 years, 30–39 years, 40–49 years, 50–59 years and more than 60 years.

People who had been treated by interns were asked for their impressions, and all participants were asked the reasons for their acceptance of care from interns, and for suggestions about interns' clinical training. The data on geographic elements were analyzed against these responses.

Responses on the importance of nurturing the next generation of doctors were categorised as either 'I should be willing or am willing to be examined by interns because nurturing doctors is very important' or 'I don't want to be examined by interns, but I understand the importance of nurturing doctors'. Participants' responses about where interns should train were categorised as either 'only large tertiary hospitals' or 'smaller or community hospitals'.

All responses were coded as either binary or categorical variables. The details of both accepting and non-accepting participants were analyzed by grouping them based on their experience of receiving care from interns (experienced and

inexperienced groups). Impressions about interns' care provision among participants in the experienced group were classified as 'accepting' or 'non-accepting'. Participants' acceptance was also analyzed by participant past experience of having been treated by interns, their age group, the population of their municipality of residence, and region. The difference was assessed using  $\chi^2$  or Fisher's exact tests. Statistical analyses were conducted using SPSS v20 (IBM; <http://www.spss.com>). Observations with missing data were eliminated from analyses and two-tailed  $p$ -values less than 0.05 were considered statistically significant.

### **Ethics approval**

This study was approved by the Ethics Committee of Kyoto University Graduate School and Faculty of Medicine (institutional review board number E160). Informed consent was obtained from each participant.

## **Results**

### **Demographics**

The sample data were representative of the Japanese population (128 million residents; mean age 43 years; 49% men (2005 census)). A total of 1109 (46%) participants completed the questionnaire. The gender ratio and mean age were consistent with the 2005 Japanese census (Table 1). In total, 10.2% (114/1109) of participants had received medical care from interns, of whom 4.5% (51 respondents) had direct experience. The other 5.7% (63) had experience of care provided by interns through a family member (indirect experience). Participants' responses indicated that the situations most commonly involved hospitalization (60.5%), outpatient clinics (32.4%) or emergency room visits (5.2%).

**Table 1: Study participants' characteristics**

Participant characteristic (n=1109)	n (%)
Sex	
Male	557 (50.2)
Age (years)	
15–19	58 (5.2)
20–29	138 (12.4)
30–39	181 (16.3)
40–49	172 (15.5)
50–59	228 (20.4)
≥60	334 (30.1)
Region	
Hokkaido and Tohoku	171 (15.4)
Kanto	342 (30.8)
Chubu and Hokuriku	223 (20.1)
Kansai	151 (13.6)
Chugoku, Shikoku & Kyushu	222 (20.0)
Population size	
14 biggest cities	213 (19.2)
>150 000	343 (30.9)
50 000–150 000	250 (22.5)
<50 000	89 (8.0)
Rural	214 (19.3)
Experience of interns' practice	
Participants themselves	51 (4.5)
Participants' family member	63 (5.7)
Clinical conditions experienced by participants (n=114)	
Practice situation	
Ambulatory	37 (32)
Emergency room	6 (5)
Ward (hospitalization)	69 (61)
Other	2 (2)
Content of interns' practice	
Interview and physical examination	72 (63)
Drawing blood	18 (16)
Injection and drop infusion	28 (25)
Non-invasive examination	22 (19)
Explanation	42 (37)

### **Attitudes toward care provision by interns**

Overall, 37.0% (410/1109) of participants were comfortable receiving care from interns. Participants who had experience of care by interns were more likely to show acceptance than those with no experience (57% (65/114) vs 35.7% (344/964),  $p < 0.001$ ). Participants in larger cities were more likely to have experienced care by interns ( $p = 0.04$ ), but there was no significant difference by region ( $p = 0.98$ ). Neither population of municipality nor region was associated with satisfaction with care provision by interns ( $p = 0.3$  and  $p = 0.5$ ).

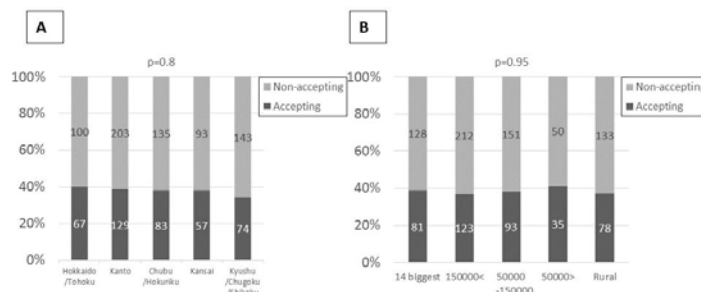
Acceptance of care provision by interns was not associated with region ( $p = 0.8$ , Fig1a), population of municipality of

residence ( $p=0.9$ , Fig1b) or age group (45.6%, 15–19 years; 43.4%, 20–29 years; 36.6%, 30–39 years; 38.2%, 40–49 years; 33.0%, 50–59 years; and 38.9%,  $\geq 60$  years;  $p=0.3$ ). Those who were willing to accept care from interns were statistically more likely than others to express understanding that interns needed experience of providing care (accepting 91.6% (207/226) vs non-accepting 41.4% (143/345),  $p<0.001$ ; experience 76.0% (57/75) vs no experience 59.3% (293/494),  $p=0.006$ ). Participants who were willing to accept care from interns were also statistically more likely to respond that interns would have more opportunities to be trained at smaller or community hospitals than at tertiary hospitals ( $p<0.001$ ,  $p=0.02$ , Fig2). This tendency was consistent across municipalities, regardless of population (57.5% for larger cities, 60.2% for municipalities with populations of over 150 000, 65.3% for municipalities with populations of 50 000–150 000, 57.1% for municipalities with populations  $<50$  000, and 56.3% for rural areas;  $p=0.8$ ). Satisfaction with care provision by interns was highest among those who had been seen in ward settings (73.9%, 51/69) and lowest in those who had been seen in an emergency room (33.3%, 2/6).

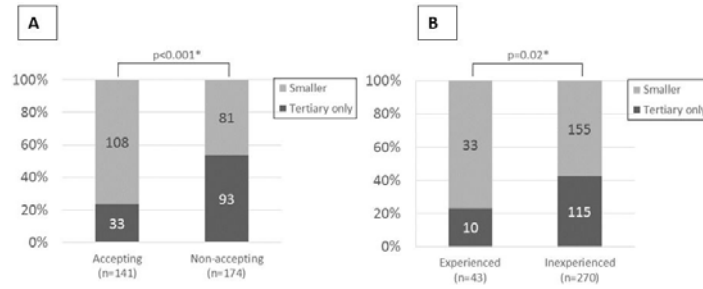
Table 2 shows reasons given by both those with experience and no experience of care provision by interns for accepting or not accepting care from interns, and the population of their home municipalities, stratified by acceptance. In total, 52% of accepting participants responded ‘because interns should have more experience’ and 29% responded ‘to further the advancement of medical science’. Among participants who would accept care provided by interns, those with experience of such care were significantly more likely to feel that interns were ‘polite’ ( $p<0.001$ ) and ‘kind’ ( $p<0.001$ ) than those with no experience with interns. The most common reason for non-acceptance was fear of negative aspects of care, particularly medical errors ( $p=0.03$ ). There was no significant difference of acceptance among the population of the home municipality, the location of the community and any of the reasons for non-acceptance.

Table 3 shows the relationships among acceptance of care from interns, the population of the home municipality and the impressions of participants who had experienced care from interns. The following responses were significantly more common among those who accepted care provision by interns: ‘interns were polite’ ( $p<0.001$ ), ‘interns’ practice was thorough’ ( $p<0.001$ ), ‘interns worked very hard’ ( $p<0.001$ ), ‘interns’ explanations were easy to understand’ ( $p<0.001$ ), and ‘the intern seemed kind’ ( $p<0.001$ ) Only one response, ‘the intern spent a lot of time’, was not positively associated with participant acceptance ( $p=0.3$ ) but was associated with participants who lived in larger cities ( $p=0.02$ ).

Participants with no experience of care from interns, but accepting of the concept, were more likely to respond that ‘communication between senior doctors and nurses is very important for interns’ training’ ( $p=0.009$ ; supplementary table). Participants with no experience of and who were non-accepting of care provision by interns were more likely to respond that ‘interns should be educated regarding medical errors’ ( $p=0.004$ ). There was an association between the population of home municipality and the response ‘I want to know who the intern is’ ( $p=0.049$ ) among participants who would accept care provision by interns. This tendency was stronger in larger cities than in smaller municipalities. Non-accepting participants were also associated with the population of the home municipality for responses including ‘interns should not examine first-time patients because of the risk of misdiagnosis’ ( $p=0.01$ ), ‘senior doctors, not interns, should perform invasive procedures’ ( $p=0.02$ ) and ‘a senior doctor should explain to patients before interns perform invasive procedures’ ( $p=0.03$ ). Those negative answers were more common in participants from larger cities than from smaller municipalities. There was no significant association between these demands and the region.



**Figure 1: Acceptance of practice by interns in Japan by (a) region, (b) population of municipality.**



**Figure 2: Perspectives of community residents on interns' training site according to (a) acceptance/non-acceptance, (b) experience/lack of experience.**

**Table 2: Acceptance or non-acceptance of care provision by interns, by reason**

Reason for acceptance/non-acceptance	Experience with intern? (n)			Population size (n)					p-value†
	Yes (n=65)	No (n=344)	p-value‡	14 biggest	>150 000	50 000–150 000	<50 000	Rural	
<b>Reason (accepting)</b>									
Interns' lack of knowledge	6	24	0.6‡	8	9	4	4	5	0.6‡
Interns' lack of skills	8	20	0.07‡	5	6	8	3	6	0.8‡
Fear of medical errors	4	14	0.5‡	5	6	2	1	4	0.7‡
It takes extra time	1	4	0.6‡	1	1	1	0	2	0.8‡
I worry whether senior doctors will examine me properly	7	14	0.06‡	7	6	4	0	4	0.4‡
Interns are unreliable	7	19	0.2‡	4	8	7	3	4	0.9‡
I feel anxious	7	32	0.7	8	10	8	7	6	0.3
My disease is too serious for interns	2	4	0.2‡	2	3	1	0	0	0.5‡
My disease is too mild for interns	9	14	0.005**‡	4	6	4	2	7	0.7‡
For further development of medical science	23	97	0.2	23	33	30	13	21	0.7
I want interns to experience more real practice	35	179	0.9	37	68	54	17	38	0.4
Interns are polite	14	14	<0.001***‡	8	5	6	4	5	0.4‡
Interns are kind	18	19	<0.001***‡	8	9	8	3	9	0.9
Interns examine thoroughly	18	36	0.001***‡	7	16	12	7	13	0.5
Interns explain thoroughly	12	30	0.03	5	13	9	5	10	0.6‡
I am being examined by a senior doctor too	16	42	0.02	14	17	13	2	13	0.5
I have never examined by interns before	1	111	<0.001***‡	25	36	28	5	19	0.4
<b>Reason (non-accepting)</b>									
Interns' lack of knowledge	17	308	0.05	69	94	77	22	65	0.4
Interns' lack of skills	24	326	0.7	75	110	79	23	65	0.5
Fear of medical errors	12	247	0.03	54	72	63	14	57	0.2
It takes extra time	7	52	0.2	8	22	11	5	13	0.7
I worry whether senior doctors will examine me properly	9	136	0.7	29	49	30	4	34	0.1
Interns are unreliable	20	248	1	58	81	54	21	54	0.6
I feel anxious	23	363	0.1	71	126	82	31	77	0.8
My disease is too serious for interns	3	23	0.4‡	4	8	4	1	9	0.4‡
My disease is too mild for interns	0	0	1	0	0	0	0	0	1
For further development of medical science	0	0	1	0	0	0	0	0	1
I want interns to experience more real practice	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Interns are polite	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Interns are kind	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Interns examine thoroughly	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Interns explain thoroughly	0	0	1	0	0	0	0	0	1
I am being examined by a senior doctor too	0	0	1	0	0	0	0	0	1
I have never examined by interns before	0	0	1	0	0	0	0	0	1

‡p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001  
 † Calculated by  $\chi^2$  test unless otherwise indicated.  
 ‡ Calculated by Fisher's exact test.

**Table 3: Impressions of participants who have experience of care provided by interns**

Impression	Accepting of intern? (n)			Population size (n)					
	Yes (n=65)	No (n=49)	p-value†	14 biggest	>150 000	50 000–150 000	<50 000	Rural	p-value†
The intern did not introduce him/herself	7	13	0.8 <sup>¶</sup>	4	10	2	3	1	0.1 <sup>¶</sup>
The intern did not introduce him/herself as an intern	6	16	0.3 <sup>¶</sup>	8	5	2	3	4	0.2 <sup>¶</sup>
The intern was polite	31	9	<0.001***	8	12	4	7	9	0.09
The intern's appearance was inappropriate	1	0	0.2 <sup>¶</sup>	1	0	0	0	0	0.4 <sup>¶</sup>
The intern's examinations were thorough	32	8	<0.001***	11	11	4	3	11	0.2
The intern came every day	10	7	0.7 <sup>¶</sup>	6	7	3	1	0	0.2 <sup>¶</sup>
The intern was with me until late at night	3	0	0.03 <sup>¶</sup>	0	2	0	1	0	0.2 <sup>¶</sup>
The intern worked very hard	40	11	<0.001***	11	21	4	5	10	0.1
The intern's examinations were not smooth	4	11	0.3 <sup>¶</sup>	4	6	2	2	1	0.5 <sup>¶</sup>
The intern spent too much time	2	7	0.3 <sup>¶</sup>	3	0	2	3	1	0.02 <sup>¶</sup>
The intern's explanations were easy to understand	13	3	<0.001*** <sup>¶</sup>	6	6	1	2	1	0.1 <sup>¶</sup>
The intern's explanations were not easy to understand	4	13	0.2 <sup>¶</sup>	5	7	3	2	0	0.2 <sup>¶</sup>
The intern did not explain things	1	1	0.7 <sup>¶</sup>	0	0	0	1	1	0.1 <sup>¶</sup>
The intern's explanations were too long	1	1	0.7 <sup>¶</sup>	1	0	1	0	0	0.6 <sup>¶</sup>
The intern showed a lack of knowledge	1	6	0.2 <sup>¶</sup>	3	2	1	0	1	0.6 <sup>¶</sup>
The intern did not understand my explanations	0	0	1	0	0	0	0	0	1
The intern seemed kind	32	6	<0.001***	8	15	4	5	6	0.3
The intern seemed unkind	0	1	0.4 <sup>¶</sup>	1	0	0	0	0	0.4 <sup>¶</sup>
The intern seemed oppressive	0	1	0.4 <sup>¶</sup>	1	0	0	0	0	0.4 <sup>¶</sup>
The intern seemed nervous	10	8	0.1 <sup>¶</sup>	6	6	1	1	4	0.4 <sup>¶</sup>
The intern seemed unreliable	10	25	0.3	11	11	7	3	3	0.3
I felt anxious	6	15	0.4 <sup>¶</sup>	6	6	4	3	2	0.5 <sup>¶</sup>

†p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

¶ Calculated by  $\chi^2$  test unless otherwise indicated.

¶ Calculated by Fisher's exact test.

## Discussion

Individuals' experiences of and attitudes toward care provision by interns were analyzed by geographic and demographic variables following a nationwide survey. The analysis showed that people who had experienced or whose family members had experienced care provided by interns were more likely to accept care from interns than those without experience. Acceptance of care provision by interns was not associated with geographic variables such as region or population of municipality. Participants who accepted and had experienced care from interns tended to respond that interns should train at both tertiary hospitals and smaller and community hospitals. People who had experience of care provided by interns, either personally or through family members, and were accepting of this, responded that interns were generally 'kind', 'polite' and 'thorough'. A few responses were associated with the population of the municipality of residence but, overall, geographic elements were not associated with the acceptance of care provision by interns.

In real-world settings, there are still sometimes difficulties in having interns examine patients, even when they have suitable qualifications<sup>1,2</sup>. It has been shown that patients participate in medical training largely out of altruism rather than obligation<sup>13,16</sup>. Several studies have shown that patients tend to accept treatment from medical students or interns when they are informed and give consent beforehand<sup>17</sup>. The significance of allowing interns to practice seemed to be understood by those participants who were prepared to accept medical care from interns. This suggests that dissemination of information about interns might be essential to improve patients' acceptance of interns. Training hospitals and medical schools should disseminate information about practice by interns in several ways, and provide explanations to patients before obtaining informed consent. This might increase acceptance of care provision by interns. This research shows that, in smaller communities or hospitals, the dissemination task might be easier than expected.

As in previous studies, participants in this study who had already experienced care provision by interns were more likely to accept care from them in future<sup>18-20</sup>. This suggests that, as more people experience care provision by interns, the overall level of acceptance will grow. There is little evidence from previous studies of any relationship between patients' acceptance of care provision by interns and geographic and demographic variables. There was a statistically significant association between the response 'the intern spent too much time' and participants who lived in larger cities, although this might vary with culture. The reason for this is still unknown but people in larger cities might tend to feel busy or feel interns are wasting their time if they take too long. If so, novice doctors might be able to take more time, and therefore benefit both themselves and the patients, in smaller cities. On most responses, the present study shows that variables such as region and population of the patients' home municipality were not important factors in patients'

acceptance and overall attitudes. These results might show that the benefits of medical education in communities result from the training content or the size of community health facilities. Participants who reported having experienced care provided by interns were more likely to live in large cities than smaller municipalities. This might be because in Japan there are more training hospitals in large cities than in smaller municipalities. Participants who were prepared to accept and had experience of care provided by interns tended to respond that they believed it was important to allow interns to provide care because of their need for clinical education.

Patients who accepted care provision by interns tended to respond that interns should be trained in both large tertiary hospitals and smaller community hospitals. This is one of the most important results because it informs medical educators in communities that residents might prefer interns to have a wider range of experience. They might therefore be ready to accept interns as a part of the advancement of community-based medical education, as a clinical educational resource. There are many smaller hospitals in smaller communities in Japan, so the use of smaller community hospitals for clinical education is a reasonable option.

Patients appreciated characteristics of interns such as being 'kind', 'polite' and 'thorough'. Interns' bedside manner and attitude are very important in ensuring that patients are prepared to be treated by them. However, patients are anxious about whether interns' clinical skill or knowledge is sufficient. To increase the rate of acceptance of care provision by interns, it might therefore be helpful to inform patients that, under Japanese law, interns only practice under the supervision of senior staff. In contrast to the results in this study, several previous studies have reported that patients accepted medical students' or interns' involvement<sup>15,21-24</sup>. There are multiple issues related to care provision by interns, so further research is needed to improve acceptance. Studies should examine views of patients, interns and instructors, and those of staff in hospitals, medical schools and governments. It may also be helpful to examine factors of cultural, historical and geographic diversity.

The present study's findings should be interpreted in light of the study limitations. First, this study did not verify whether participants or their family members had actually experienced care provision by interns. Second, as these data were gathered only in Japan, the results may be influenced by unique cultural and social factors, including aspects of the medical system. These results therefore cannot be generalized to other cultural settings. In addition, the limited sample size and response rate might result in the statistically non-significant association between attitude and geographic variation. However, because a random sample of adult Japanese living in almost all areas of Japan was surveyed, these data provide a reliable and generalizable account of the Japanese healthcare setting. Finally, this study was a cross-sectional study, so the findings were primarily based on the correlations of observations. To attest these findings, more proactive methods to assess associations between acceptance of resident practice and geographical area should be considered.

## **Conclusions**

This study provided a comprehensive picture of the geographic and demographic factors associated with patients' attitudes toward care provision by interns in Japan. There were no significant differences in responses on clinical education by region, population of municipality or age group, which suggests that community-based medical education could be provided anywhere in Japan. Participants who accept and have experience of care provision by interns were more likely to respond that interns would be trained better at smaller community hospitals than at tertiary hospitals. Clinical education in Japan mainly takes place in tertiary hospitals at present, but this study suggests that further research into differences in acceptance level by hospital size or role may be helpful to clarify the benefit of community- and primary care-based medical education.

## **Acknowledgements**

The authors thank Makiko Ohtorii and Ai Mizutani for their assistance with administration and data management. They also thank Melissa Leffler from Edanz Group for editing a draft of this manuscript.

## REFERENCES:

- 1 Waterbury J. Refuting patients' obligations to clinical training: a critical analysis of the arguments for an obligation of patients to participate in the clinical education of medical students. *Medical Education* 2001; **35(3)**: 286-294. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2923.2001.00865.x> PMID:11260453
- 2 Stacy R, Spencer J. Patients as teachers: a qualitative study of patients' views on their role in a community-based undergraduate project. *Medical Education* 1999; **33(9)**: 688-694. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2923.1999.00454.x> PMID:10476021
- 3 Santen S, Hemphill R, Spanier C, Fletcher N. 'Sorry, it's my first time!' Will patients consent to medical students learning procedures? *Medical Education* 2005; **39**; **4(365-369)**. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2005.02113.x> PMID:15813758
- 4 Graber M, Pierre J. Patient opinions and attitudes toward medical student procedures in the emergency department. *Academic Emergency Medicine* 2003; **10(12)**: 1329-1333. [https://doi.org/10.1197/S1069-6563\(03\)00554-2](https://doi.org/10.1197/S1069-6563(03)00554-2)
- 5 Passaperuma K, Higgins J, Power S, Taylor T. Do patients' comfort levels and attitudes regarding medical student involvement vary across specialties? *Medical Teacher* 2008; **30(1)**: 48-54. <https://doi.org/10.1080/01421590701753443> PMID:18278651
- 6 Hubbeling D. Can patients refuse to be treated by medical students? *Medical Education* 2008; **42(7)**: 747. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2008.03115.x> PMID:18507765
- 7 Hirsh D, Gaufer E, Ogur B, Cohen P, Krupat E, Cox M, et al. Educational outcomes of the Harvard Medical School-Cambridge integrated clerkship: a way forward for medical education. *Academic Medicine* 2012; **87(5)**: 643-650. <https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e31824d9821> PMID:22450189
- 8 Worley P, Prideaux D, Strasser R, Magarey A, March R. Empirical evidence for symbiotic medical education: a comparative analysis of community and tertiary-based programmes. *Medical Education* 2006; **40(2)**: 109-116. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2005.02366.x> PMID:16451237
- 9 Kelly L, Walters L, Rosenthal D. Community-based medical education: Is success a result of meaningful personal learning experiences? *Education for Health* 2014; **27**: 47-50. <https://doi.org/10.4103/1357-6283.134311> PMID:24934943
- 10 Ogur B, Hirsh D, Krupat E, Bor D. The Harvard Medical School-Cambridge integrated clerkship: an innovative model of clinical education. *Academic Medicine* 2007; **82(4)**: 397-404. <https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e31803338f0> PMID:17414198
- 11 Worley P, Silagy C, Prideaux D, Newble D, Jones A. The parallel rural community curriculum: an integrated clinical curriculum based in rural general practice. *Medical Education* 2000; **34(7)**: 558-565. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2923.2000.00668.x> PMID:10886639
- 12 Takamura A, Misaki H, Takemura Y. Community and interns' perspectives on community-participatory medical education: from passive to active participation. *Family Medicine* 2017; **49(7)**: 507-513. PMID:28724147
- 13 Walters L, Greenhill J, Richards J, Ward H, Campbell N, Ash J, et al. Outcomes of longitudinal integrated clinical placements for students, clinicians and society. *Medical Education* 2012; **46(11)**: 1028-1041. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2012.04331.x> PMID:23078680
- 14 Worley PS, Prideaux DJ, Strasser RP, Silagy CA, Magarey JA. Why we should teach undergraduate medical students in rural communities. *Medical Journal of Australia* 2000; **172**: 615-617. PMID:10914111
- 15 Tallentire VR, Smith SE, Skinner J, Cameron HS. Understanding the behaviour of newly qualified doctors in acute care contexts. *Medical Education* 2011; **45(10)**: 995-1005. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2011.04024.x> PMID:21916939
- 16 Lowe M, Kerridge I, McPhee J, Hart C. Do patients have an obligation to participate in student teaching? *Medical*

- Education* 2008; **42(3)**: 237-241. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2007.02948.x> PMID:18221270
- 17 Howe A, Anderson J. Involving patients in medical education. *British Medical Journal* 2003; **327(7410)**: 326-328. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7410.326> PMID:12907488
- 18 Simons R, Imboden E, Martel J. Patient attitudes toward medical-student participation in a general internal-medicine clinic. *Journal of General Internal Medicine* 1995; **10(5)**: 251-254. <https://doi.org/10.1007/BF02599880>
- 19 Jones S, Oswald N, Date J, Hinds D. Attitudes of patients to medical student participation: general practice consultations on the Cambridge community-based clinical course. *Medical Education* 1996; **30(1)**: 14-17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.1996.tb00711.x>
- 20 Cooke F, Galasko G, Ramrakha V, Richards D, Rose A, Watkins J. Medical students in general practice: how do patients feel? *British Journal of General Practice* 1996; **46(407)**: 361-362. PMID:8983256
- 21 Bishop F, Matthews FJ, Probert CS, Billett J, Battcock T, Frisby SD, et al. Patients' views on how to run hospital outpatient clinics. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1991; **84(9)**: 522-523. <https://doi.org/10.1177/014107689108400906>
- 22 Hartz M, Beal J. Patients' attitudes and comfort levels regarding medical students' involvement in obstetrics-gynecology outpatient clinics. *Academic Medicine* 2000; **75(10)**: 1010-1014. <https://doi.org/10.1097/00001888-200010000-00018> PMID:11031149
- 23 Shah-Khan M, Chowdhry S, Brand MI, Saclarides TJ. Patient attitudes toward medical students in an outpatient colorectal surgery clinic. *Diseases of the Colon & Rectum* 2007; **50(8)**: 1255-1258. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-0274-x> PMID:17587085
- 24 Tang TS, Skye EP. When patients decline medical student participation: the preceptors' perspective. *Advances in Health Sciences Education* 2009; **14(5)**: 645-653. <https://doi.org/10.1007/s10459-008-9145-z> PMID:19011983

## **SUPPLEMENTARY CONTENT:**



## Conditions set for the acceptance of care provision by interns

Reason for acceptance/non-acceptance	Experience with intern? (n)			Population size (n)					
	Yes	No	p-value†	14 biggest	>150 000	50 000–150 000	<50 000	Rural	p-value†
Reason (accepting)	(n=65)	(n=344)							
I want to know who the intern is	39	222	0.5	57	78	66	20	40	0.049
I want to be asked for permission to be examined by intern beforehand	15	120	0.06	35	35	29	11	25	0.3
The communication between senior doctors and nurses is very important for interns' training	24	75	0.009**	21	29	25	4	20	0.4
The fee should be lower if I am examined by interns	2	31	0.1†	7	10	6	3	7	0.98†
I should be examined as a priority	1	5	0.96†	1	1	3	0	1	0.6†
Interns should accumulate more experience by seeing more patients	24	88	0.06	25	29	25	10	23	0.8
Interns should be trained in a primary care setting over longer periods of time	10	49	0.8	15	14	12	4	14	0.5
Interns should be trained in a specialty care setting over longer periods of time	0	1	0.6†	1	0	0	0	0	0.4
Interns should not examine first-time patients	15	50	0.08	14	21	17	5	8	0.6
Interns should begin examining with easy tasks	18	69	0.2	22	19	23	11	13	0.1
Interns should examine patients under the supervision of a senior doctor	16	103	0.4	30	34	25	7	23	0.4
Interns should be checked after giving examinations by a senior doctor	22	129	0.6	36	50	28	8	29	0.1
A senior doctor should explain to patients before interns perform invasive procedures	23	110	0.6	33	43	26	11	20	0.2
Senior doctors, not interns, should perform invasive procedures	11	45	0.4	10	18	15	4	9	0.9
Interns should experience being examined as a patient	18	76	0.3	18	29	20	7	20	0.96
Interns should be educated regarding medical errors	9	35	0.4	14	9	12	3	6	0.2
The new training system for interns creates gaps and maldistribution of doctors in communities	23	91	0.1	29	29	23	10	23	0.4
Reason (non-accepting)	(n=49)	(n=620)							
I want to know who the intern is	30	431	0.03	89	148	100	36	93	0.9
I want to be asked for permission to be examined by intern beforehand	25	283	0.5	60	104	66	20	61	0.8
Communication between senior doctors and nurses is very important for interns' training	13	146	0.6	34	55	34	10	28	0.7
The fee should be lower if I am examined by interns	8	73	0.3	20	18	22	3	19	0.1
I should be examined as a priority	3	28	0.6†	5	7	12	0	8	0.1†
Interns should accumulate more experience by seeing more patients	8	77	0.4	20	27	16	9	14	0.5
Interns should be trained in a primary care setting over longer periods of time	7	81	0.8	17	30	19	7	16	0.98
Interns should be trained in a specialty care setting over longer periods of time	1	4	0.3†	1	2	1	1	0	0.7†
Interns should not examine first-time patients	14	126	0.2	35	46	17	12	32	0.012
Interns should begin examining with easy tasks	8	123	0.6	28	43	24	12	24	0.6
Interns should examine patients under the supervision of a senior doctor	19	203	0.4	49	77	38	16	43	0.1
Interns should be checked after giving examinations by a senior doctor	15	201	0.8	47	73	37	14	47	0.1
A senior doctor should explain to patients before interns perform invasive procedures	19	170	0.09	48	65	31	13	34	0.026
Senior doctors, not interns, should perform invasive procedures	9	136	0.6	41	48	25	9	24	0.018
Interns should experience being examined as a patient	9	101	0.7	23	41	17	8	22	0.3
Interns should be educated regarding medical errors	8	36	0.004**	10	14	9	5	7	0.8
The new training system for interns creates gaps and maldistribution of doctors in communities	8	141	0.3	33	45	26	12	35	0.3

\*p<0.05, \*\*p<0.01

† Calculated by  $\chi^2$  test unless otherwise indicated.

‡ Calculated by Fisher's exact test.

This PDF has been produced for your convenience. Always refer to the live site <https://www.rrh.org.au/journal/article/4613> for the Version of Record.



Yuri Takahashi, Mio Sakuma, Hiroki Murayama and Takeshi Morimoto\*

# Effect of baseline renal and hepatic function on the incidence of adverse drug events: the Japan Adverse Drug Events study

<https://doi.org/10.1515/dmpt-2018-0018>

Received June 28, 2018; accepted October 3, 2018; previously published online November 10, 2018

## Abstract

**Background:** The impact of renal and hepatic dysfunction on the morbidity and mortality of inpatients with adverse drug events (ADEs) is uncertain in daily clinical practice. The objective of this study was to investigate the effect of renal and hepatic function on ADEs and inpatients' morbidity and mortality.

**Methods:** The Japan Adverse Drug Events (JADE) study was a prospective cohort study carried out at three tertiary-care teaching hospitals in Japan. Participants were consecutive inpatients ( $n=3459$ ) aged 15 years or older. We evaluated the effect of renal and hepatic function on the occurrence of ADEs, and assessed how they affected length of hospital stay (LOS) and in-hospital mortality. We used the estimated glomerular filtration rate to quantify renal function and categorized patients into three groups (normal,  $\geq 60$  mL/min/1.73 mm; moderate,  $\geq 30$  and  $< 60$  mL/min/1.73 mm; severe,  $< 30$  mL/min/1.73 mm). We defined patients as having hepatic dysfunction when at least one data point (total bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, or gamma glutamyltransferase) was beyond a cutoff value.

**Results:** We analyzed the laboratory data of 2508 patients. There was a significant difference in the occurrence of ADEs among the three GFR categories (normal, 20%; moderate, 26%; severe, 22%;  $p=0.02$ ). More ADEs occurred in patients with hepatic dysfunction (25% vs. 20%,  $p=0.01$ ). LOS was significantly longer in those with ADEs stratified either by renal or by hepatic dysfunction

( $p < 0.0001$ ). ADEs were independently associated with in-hospital mortality, adjusting for renal and hepatic function ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions:** Inpatients' organ dysfunction increased ADEs, and ADEs were associated with both LOS and in-hospital mortality independently, irrespective of renal and hepatic function.

**Keywords:** adverse drug events; hepatic function; JADE study; patient safety; renal function.

## Introduction

Adverse drug events (ADEs) are injuries from medication usage [1, 2] and are a cause of morbidity, mortality, and hospitalization [1, 3]. Many inpatients with acute or chronic diseases need to take multiple medications for treatment. Because all medications pass through the processes of absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME), declines in ADME functions of organs with aging, injury, and disease influence the safety of medications [4–6]. In daily clinical practice, multi-medication therapies are used for patients with comorbidities or complications. However, we know little about how many ADEs occur in such patients in daily clinical practice, including patients with renal or hepatic dysfunction, except what we learn from clinical trials. Furthermore, the influence of ADEs on in-hospital mortality or on the length of hospital stay (LOS) of patients with organ dysfunction has not been reported.

In our previous Japan Adverse Drug Events (JADE) study, we evaluated the incidence of ADEs among 3459 hospitalized patients and found that 726 patients had 1010 ADEs during hospitalization, and 6.5% of these ADEs were life-threatening [7]. We are interested in how renal and hepatic dysfunction affects the morbidity and mortality of patients with ADEs in daily clinical practice. Therefore, we investigated how inpatients' renal and hepatic function was related to the occurrence of ADEs. We also investigated the influence of ADEs on in-hospital mortality and on LOS, taking renal and hepatic dysfunction into account.

\*Corresponding author: Takeshi Morimoto, MD, PhD, MPH, Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan, Phone: +81-798-45-6879, Fax: +81-798-45-6920, E-mail: t-morimoto@umin.net. <http://orcid.org/0000-0002-6844-739X>

Yuri Takahashi, Mio Sakuma and Hiroki Murayama: Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo, Japan

## Materials and methods

### Study design and patient population

The JADE study was a prospective cohort study of 3459 patients aged 15 years or older who were admitted to three tertiary-care hospitals in Japan from January to June 2004. These patients were admitted to 15 medical and surgical wards and three intensive care units in these hospitals [7]. Patients were followed until transfer, discharge, or death.

### Ethics approval and consent to participants

The study protocol complied with the Declaration of Helsinki and the guidelines for epidemiological studies issued by the Ministry of Health, Labour, and Welfare in Japan. The institutional review boards of the three participating hospitals (St. Luke's International Hospital, Rakuwakai Otowa Hospital, and Aso Iizuka Hospital) and the Ethics Committee of the Kyoto University Graduate School of Medicine approved the study (E-15). Informed consent was waived because all data were collected in daily clinical practice. This waiver was approved by the institutional review boards.

### Data collection and review process

The data collection method was based on that described in a previous report [2]. An ADE was defined as any unintended injury related to medication usage, regardless of existing errors [2, 8]. In the first step, trained research assistants reviewed all practice data (such as medical charts, laboratories, prescription data, incident reports, and prescription queries). They also collected the patient characteristics. Comorbidity in the patients was quantified using the Charlson Comorbidity Index [9].

In the second step, two independent physician reviewers evaluated and classified all data collected by the research assistants as either ADEs or exclusion.

Interrater reliabilities were assessed using  $\kappa$  statistics. The  $\kappa$  scores regarding presence of an ADE between reviewers were 0.75 (ADE vs. potential ADE or exclude) and 0.77 (exclude vs. ADE or potential ADE). The  $\kappa$  for preventability was 0.86 (preventable vs. nonpreventable), whereas  $\kappa$  scores for severity were 0.31 (life-threatening vs. serious or significant) and 0.64 (significant vs. serious or life-threatening) [1].

### Renal and hepatic dysfunction

Laboratory data were collected on admission. We calculated the estimated glomerular filtration rate (eGFR) from serum creatinine on admission and divided the patients into the following three categories according to the Japanese CKD guideline [10]. We considered those with eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 mm as having normal renal function, those with  $\geq 30$  and  $< 60$  mL/min/1.73 mm as having moderate dysfunction, and those with  $< 30$  mL/min/1.73 mm as having severe dysfunction.

We used total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and gamma glutamyltransferase (GGTP) as measurements of hepatic function. We defined hepatic dysfunction as having at least one of the four laboratory data points of the hepatic function data beyond a cutoff value. Cutoff values were set from the classification criteria for the seriousness of adverse drug reactions to medications, developed by the Ministry of Health and Welfare in Japan [11]: total bilirubin  $\geq 3.0$  mg/dL, AST  $\geq 100$  IU/L, ALT  $\geq 100$  IU/L, GGTP  $\geq 105$  IU/L (male), and GGTP  $\geq 45$  IU/L (female).

### Statistical analyses

Continuous variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median (interquartile range), and categorical variables are shown as numbers and percentages. Relationships between patient's demographic data and ADEs were assessed using the Wilcoxon rank-sum test when the data were continuous and the  $\chi^2$  test when the demographic data were categorical. We compared the occurrence of ADEs between patients with and without renal dysfunction, and patients with and without hepatic dysfunction. We compared the occurrence of ADEs between patients with less than five medications on admission and those with five or more medications on admission, and counterpart stratified the test by renal and hepatic dysfunction. We divided the number of medications used into two categories ( $< 5$  and  $\geq 5$ ) based on our previous report from the JADE study [7].

We compared LOS and in-hospital mortality between those with ADEs and those without ADEs, stratified by renal or hepatic dysfunction. We also conducted sensitivity analyses excluding the patients who died within 2 days after admission because such patients showed renal or hepatic dysfunction on admission and their abnormal laboratory data and poor prognosis were not associated with ADEs or longer LOS. We finally developed a logistic regression model to assess the effect of renal and hepatic dysfunction on in-hospital mortality, adjusting for age, presence of ADEs, and the number of medications used on admission in the sensitivity analysis cohort. Two-tailed p-values  $< 0.05$  were considered statistically significant.

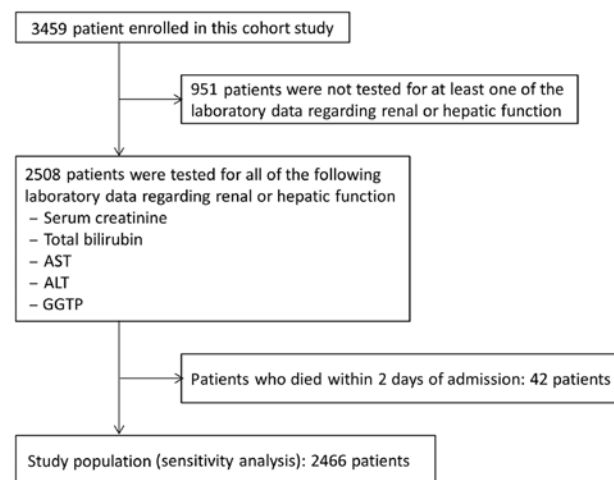


Figure 1: Flowchart of patients.

**Table 1:** Characteristics and demographics of patients on admission.

Characteristics	Total (n=2508)	With ADEs (n=546)	Without ADEs (n=1962)	p-Value
Age, years, mean ± SD	66.1 ± 16.9	70.3 ± 14.1	64.9 ± 17.4	<0.0001
Men, n (%)	1441 (58)	309 (57)	1132 (58)	0.6
Body mass index, mean ± SD	22.3 ± 4.0	21.4 ± 4.0	22.5 ± 3.9	<0.0001
Wards, n (%)				0.001
Surgical	1132 (45)	261 (48)	871 (44)	
Medical	1022 (41)	233 (43)	789 (40)	
ICUs	354 (14)	52 (10)	302 (15)	
Charlson index score, median (25%–75%)	3 (1–5)	3 (1–5)	2 (1–5)	<0.0001
SBP (mmHg), mean ± SD	131.8 ± 24.3	133.0 ± 25.9	131.4 ± 23.9	0.4
DBP (mmHg), mean ± SD	73.4 ± 14.1	73.7 ± 13.6	73.3 ± 14.2	0.9
Renal function, n (%)				0.01
Normal renal function	1664 (66)	336 (62)	1328 (68)	
Moderate renal dysfunction	584 (23)	152 (28)	432 (22)	
Severe renal dysfunction	260 (10)	58 (11)	202 (10)	
Hepatic function, n (%)				0.01
Normal hepatic function	1716 (68)	349 (64)	1367 (70)	
Hepatic dysfunction	792 (32)	197 (36)	595 (30)	
Drug, n (%)				
Antibiotics	797 (32)	188 (34)	609 (31)	0.13
Antitumor agents	63 (3)	12 (2)	51 (3)	0.59
Diuretics	391 (16)	81 (15)	310 (16)	0.58
Antihypertensive	661 (26)	148 (27)	513 (26)	0.65
Antiarrhythmic	57 (2)	12 (2)	45 (2)	0.89
Cardiovascular	466 (19)	98 (18)	368 (19)	0.67
Anticoagulants	279 (11)	58 (11)	221 (11)	0.67
Dyslipidemic agents	142 (6)	30 (5)	112 (6)	0.85
Antidiabetics	287 (11)	67 (12)	220 (11)	0.49
Antiasthmatics	96 (4)	21 (4)	75 (4)	0.98
Peptic ulcer drugs	890 (35)	202 (37)	688 (35)	0.40
Laxatives	427 (17)	110 (20)	317 (16)	0.028
Antidepressants	30 (1)	7 (1)	23 (1)	0.83
Sedatives	955 (38)	225 (41)	730 (37)	0.087
Antipsychotics	149 (6)	44 (8)	105 (5)	0.018
Antiseizure	69 (3)	19 (3)	50 (3)	0.24
Anti-Parkinson's drugs	38 (2)	10 (2)	28 (1)	0.49
Muscle relaxant	70 (3)	17 (3)	53 (3)	0.61
NSAIDs	569 (23)	151 (28)	418 (21)	0.0017
Other analgesics	666 (27)	156 (29)	510 (26)	0.23
Corticosteroids	145 (6)	41 (8)	104 (5)	0.051
Antihistamines	83 (3)	20 (4)	63 (3)	0.60
Electrolytes or fluids	1338 (53)	284 (52)	1054 (54)	0.48
Experimental drugs	1 (0.04)	1 (0.2)	0 (0)	0.058
Others	1547 (62)	342 (63)	1205 (61)	0.60

ICUs, intensive care units; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs.

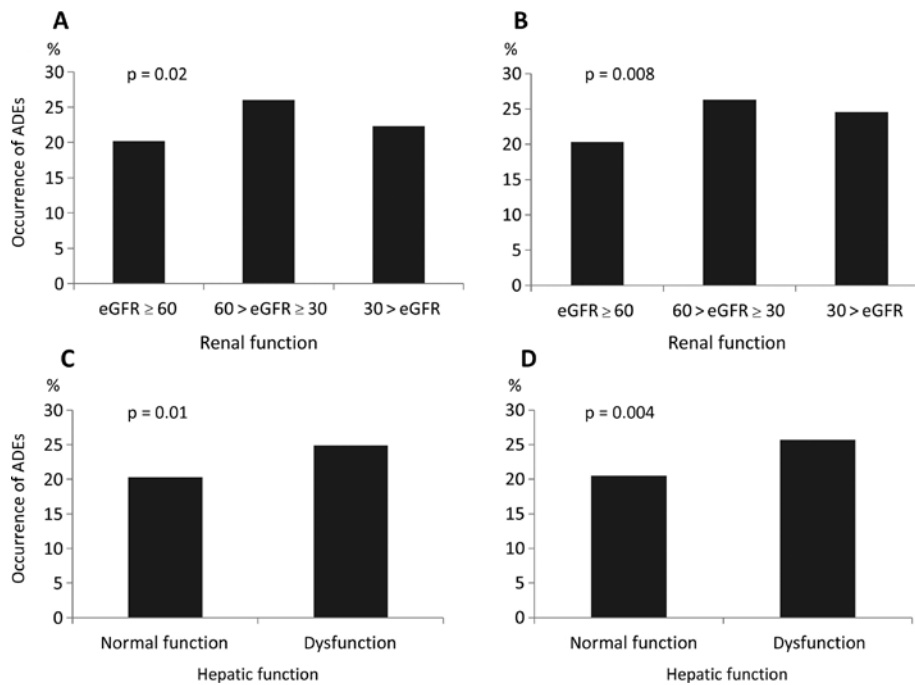
We carried out all analyses using the JMP 11.2 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## Results

Laboratory data of both renal and hepatic function were available for 2508 of the 3459 patients enrolled (Figure 1).

After excluding 42 patients who died within 2 days who had no ADE, the data of 2466 patients were used in the sensitivity analysis.

Among the 2508 patients, 546 had ADEs. The mean age was significantly higher in patients with ADEs than in those without (70.3 vs. 64.9 years,  $p < 0.0001$ ). The mean Charlson index score was also significantly higher in patients with ADEs (3 vs. 2,  $p < 0.0001$ ), whereas



**Figure 2:** Effect of organ function on ADEs.

(A) The occurrence of ADEs in patients stratified by eGFR category (<30; ≥30 and <60; ≥60 mL/min/1.73 mm). (B) Sensitivity analysis of the occurrence of ADEs in patients in the three eGFR categories. (C) The occurrence of ADEs in patients with normal hepatic function and hepatic dysfunction. (D) Sensitivity analysis of the occurrence of ADEs in patients with normal hepatic function and hepatic function abnormalities.

body mass index was significantly lower (21.4 vs. 22.5,  $p < 0.0001$ ). The categories of renal and hepatic function were also significantly different between the two groups (Table 1).

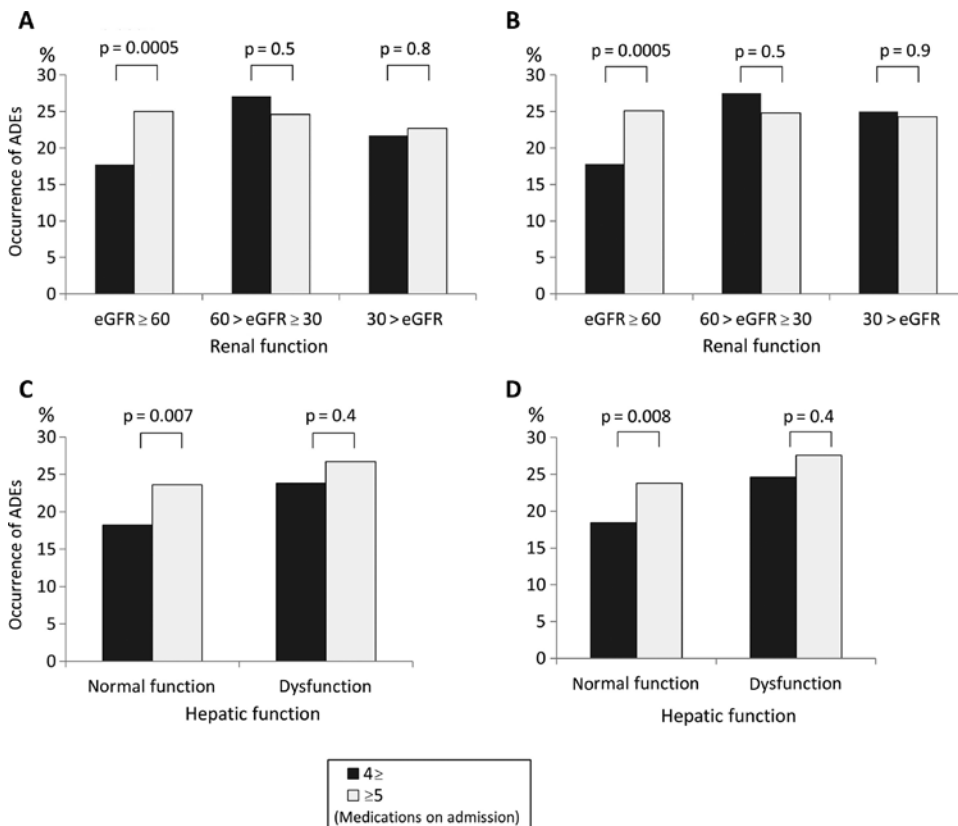
### Effect of renal and hepatic dysfunction on ADEs

The occurrence of ADEs was significantly different among eGFR categories [normal function, 20% ( $n = 336$ ); moderate dysfunction, 26% ( $n = 152$ ); and severe dysfunction, 22% ( $n = 58$ );  $p = 0.02$ ] (Figure 2A). The occurrence of ADEs was also significantly different between hepatic function categories [normal function, 20% ( $n = 349$ ); dysfunction, 25% ( $n = 197$ );  $p = 0.01$ ] (Figure 2C). The sensitivity analyses, excluding patients who died within 2 days, showed similar results [normal renal function, 20%, ( $n = 336$ ); moderate renal dysfunction, 26% ( $n = 152$ ); and severe renal dysfunction, 25% ( $n = 58$ );  $p = 0.008$ ; and normal hepatic function, 20% ( $n = 349$ ); dysfunction, 26% ( $n = 197$ );  $p = 0.004$ ] (Figure 2B and D). Among the 792 patients with hepatic dysfunction, the occurrence of ADEs was higher in the elderly [≥65 years old, 28% ( $n = 131$ ) vs. 20% ( $n = 66$ );  $p = 0.007$ ].

### Effect of number of medications used on ADEs

Among those with normal renal function, ADE occurrence was significantly higher in patients to whom five or more medications were prescribed on admission than in those who were prescribed less than five [25% ( $n = 143$ ) vs. 18% ( $n = 193$ ),  $p = 0.0005$ ] (Figure 3A). However, these effects were not observed among those with moderate or severe renal dysfunction [moderate dysfunction, 25% ( $n = 60$ ) vs. 27% ( $n = 92$ ),  $p = 0.5$ ; severe dysfunction, 23% ( $n = 35$ ) vs. 22% ( $n = 23$ ),  $p = 0.8$ ]. Among those with normal hepatic function, ADE occurrence was also significantly higher in patients to whom five or more medications were prescribed on admission than in those who were prescribed less than five [24% ( $n = 159$ ) vs. 18% ( $n = 190$ ),  $p = 0.007$ ] (Figure 3C). This effect was also not observed among those with hepatic dysfunction. The results of the sensitivity analyses were similar [normal renal function, 25% ( $n = 143$ ) vs. 18% ( $n = 193$ ),  $p = 0.0005$ ; moderate renal dysfunction, 25% ( $n = 60$ ) vs. 27% ( $n = 92$ ),  $p = 0.5$ ; severe renal dysfunction, 24% ( $n = 35$ ) vs. 25% ( $n = 23$ ),  $p = 0.9$ ; and normal hepatic function, 24% ( $n = 159$ ) vs. 18% ( $n = 190$ ),  $p = 0.008$ ; hepatic dysfunction, 27% ( $n = 79$ ) vs. 25% ( $n = 118$ ),  $p = 0.4$ ] (Figure 3B and D).





**Figure 3:** Effect of the number of medications used on ADEs, stratified by organ function.

(A) The occurrence of ADEs in patients in the three eGFR categories (<30; ≥30 and <60; ≥60 mL/min/1.73 mm), stratified by the number of medications used. (B) Sensitivity analysis of the occurrence of ADEs in patient in the three eGFR categories, stratified by the number of medications used. (C) The occurrence of ADEs in patients with normal hepatic function and hepatic dysfunction, stratified by the number of medications used. (D) Sensitivity analysis of the occurrence of ADEs in patients with normal hepatic function and hepatic dysfunction, stratified by the number of medications used. Black bars, the number of medications used is four or less; white bars, the number of medications used is five or more.

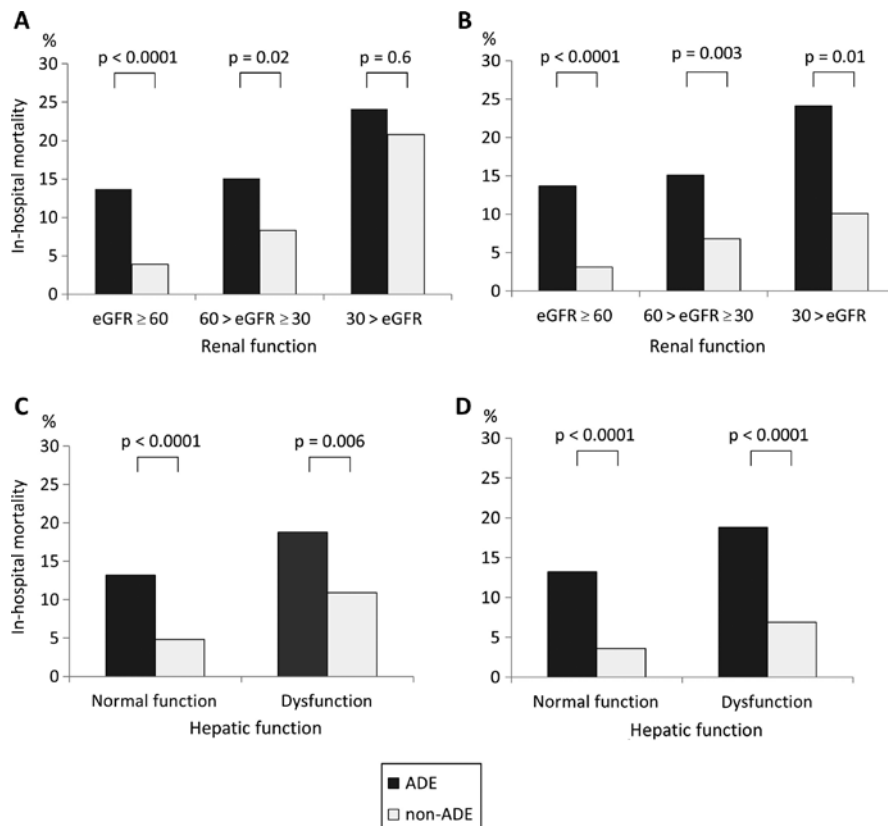
## Effect of ADEs on LOS

The median LOS of patients with ADEs was longer than that of patients without ADEs, among those with normal renal function (20 vs. 7 days,  $p < 0.0001$ ) and those with renal dysfunction (moderate renal dysfunction, 26 vs. 9 days,  $p < 0.0001$ ; severe renal dysfunction, 22 vs. 6 days,  $p < 0.0001$ ). It was also longer among those with normal hepatic function (21 vs. 7 days,  $p < 0.0001$ ) and those with hepatic dysfunction (23 vs. 8 days,  $p < 0.0001$ ). The results of the sensitivity analyses were similar.

## Effect of ADEs on in-hospital mortality

In-hospital mortality was higher in patients with ADEs than in patients without ADEs, among patients with

normal renal function and moderate renal dysfunction [normal renal function, 13.7% ( $n = 46$ ) vs. 3.9% ( $n = 52$ ),  $p < 0.0001$ ; moderate renal dysfunction, 15.1% ( $n = 23$ ) vs. 8.3% ( $n = 36$ ),  $p = 0.02$ ] (Figure 4A). However, these effects were not observed among those with severe renal dysfunction [24.1 ( $n = 14$ ) vs. 20.8 ( $n = 42$ ),  $p = 0.6$ ]. In the sensitivity analysis, in-hospital mortality showed the same tendencies in the normal renal function and moderate renal dysfunction groups. However, in this analysis, in-hospital mortality was also higher in patients with ADEs among those with severe renal dysfunction [24.1 ( $n = 14$ ) vs. 10.1 ( $n = 18$ ),  $p = 0.01$ ] (Figure 4B). Similarly, in-hospital mortality was higher in patients with ADEs among those with normal hepatic function [13.2 ( $n = 46$ ) vs. 4.8 ( $n = 65$ ),  $p < 0.0001$ ] and hepatic dysfunction [18.8% ( $n = 37$ ) vs. 10.9% ( $n = 65$ ),  $p = 0.006$ ] (Figure 4C). The hepatic function results of the sensitivity analyses were similar (Figure 4D).



**Figure 4:** Effect of ADEs on in-hospital mortality, stratified by organ functions.

(A) In-hospital mortality in patients in the three eGFR categories ( $<30$ ;  $\geq 30$  and  $<60$ ;  $\geq 60$  mL/min/1.73 mm), stratified by ADE occurrence. (B) Sensitivity analysis of in-hospital mortality in patients in each eGFR category, stratified by ADE occurrence. (C) In-hospital mortality in patients with normal hepatic function and hepatic dysfunction, stratified by ADE occurrence. (D) Sensitivity analysis of in-hospital mortality in patients with normal hepatic function and hepatic dysfunction, stratified by ADE occurrence.

## Effect of renal and hepatic dysfunction on in-hospital mortality

The multivariate logistic regression model showed moderate and severe renal dysfunction were significantly associated with in-hospital mortality [odds ratio (OR) of

moderate relative to normal, 1.49 (95% confidence interval, CI, 1.04–2.12); OR of severe relative to normal, 4.12 (95% CI, 2.81–6.02)]. Hepatic dysfunction was also significantly associated with in-hospital mortality (OR, 2.08; 95% CI, 1.55–2.79). The occurrence of ADEs was also independently associated with in-hospital mortality, adjusting

**Table 2:** Effect of renal and hepatic dysfunction on in-hospital mortality by univariate and multivariate analysis.

Variables	Univariate		Multivariate	
	OR		OR	
	(95% CI)	p-Value	(95% CI)	p-Value
ADEs	2.53 (1.88–3.39)	<0.0001	2.36 (1.74–3.20)	<0.0001
Age $\geq 65$ years	2.05 (1.48–2.83)	<0.0001	1.67 (1.19–2.37)	0.0029
Renal dysfunction (eGFR, mL/min/1.73 mm)				
$\geq 60$	1 (reference)		1 (reference)	
$\geq 30$ and $<60$	1.29 (0.94–1.77)	0.12	1.49 (1.04–2.12)	0.029
$<30$	3.66 (2.61–5.12)	<0.0001	4.12 (2.81–6.02)	<0.0001
Hepatic dysfunction	2.13 (1.61–2.84)	<0.0001	2.08 (1.55–2.79)	<0.0001
No. of medications $\geq 5$	1.34 (0.78–1.38)	0.81	0.83 (0.61–1.12)	0.23



for renal and hepatic dysfunction (OR, 2.36; 95% CI, 1.74–3.20) (Table 2).

## Discussion

We found that approximately 30% of unselected inpatients in acute-care hospitals had renal or hepatic dysfunction, and that the risk of ADEs in such patients was significantly higher than in patients with normal organ function. We also found that the variables associated with increased occurrence of ADEs, such as being elderly, having renal dysfunction, and having hepatic dysfunction, were also independently associated with in-hospital mortality.

However, the occurrence of ADEs with severe renal dysfunction was smaller than the occurrence with moderate renal dysfunction. In-hospital mortality was significantly associated with renal dysfunction. Therefore, more patients with renal dysfunction would die before experiencing ADEs during the hospital stay. Indeed, the occurrence of ADEs with severe renal dysfunction increased when patients who died within 2 days were excluded.

Our findings were consistent with those from a previous study, which showed that a substantial proportion (7.5%–10.4%) of patients admitted to acute-care hospitals experienced ADEs, with some of them being fatal [12].

Prevention of ADEs is expected to improve the prognosis of patients. In the United States, ADEs contribute to as many as 140,000 deaths annually, occurring in about 1 of 16 hospitalized patients. An estimated 28% to 56% of ADEs are preventable, and most preventable ADEs are due to errors during prescription [12]. A UK study showed that 12% of all primary-care patients may be affected by a prescribing or monitoring error over the course of a year, increasing to 38% in those aged 75 years and older and 30% in patients receiving five or more drugs during a 12-month period. Overall, about 5% of prescriptions are believed to have prescribing errors [13]. The WHO has provided a list of 10 key actions that are likely to have the most impact on improving safety in primary care, and one of them is to focus on those at a higher risk of safety incidents [14]. Our study showed that ADEs occurred significantly more in patients with organ dysfunction. Thus, intensive monitoring of such patients would contribute to reducing the incidence of ADEs, morbidity, and mortality.

In patients with normal renal or hepatic function in this study, the occurrence of ADEs increased when the number of medications increased. However, this tendency

was not observed in patients with renal or hepatic dysfunction. Field et al. [15] reported that the risk of ADEs increased when the number of regularly scheduled medications was more than five in patients with normal renal and hepatic function, and our results were consistent with this report. Generally, drugs and their metabolites are excreted in the urine after polarization by a drug metabolism process in the liver [5]. If patients have hepatic or renal dysfunction, then this metabolism or excretion process has deteriorated. The relationship between the number of medications and occurrence of ADEs was not observed in patients with renal or hepatic dysfunction because of the decreased metabolism and excretion function. Even with only a few drugs administered, the blood concentration of these drugs or their metabolites increases causing enhanced drug sensitivity in patients with renal or hepatic dysfunction [16–22]. We suggested that the risk of ADEs depends on the number of medications in patients with normal metabolism, whereas the risk of ADEs was high even with a small number of medications in patients with decreased metabolism.

The efficiency of renal and hepatic function changes with age [23–25], and mean age on admission was 70 years in patients with ADEs in our study. Budnitz et al. [26] reported in a US study that there were an estimated 99,628 emergent hospitalizations for ADEs in adults aged 65 years or older each year from 2007 to 2009. Nearly half of these hospitalizations were reported for adults aged 80 years or older, and nearly two thirds of those were due to unintentional overdoses. In the same study, two thirds of the ADEs involved drugs such as warfarin, insulin, oral antiplatelet agents, and oral hypoglycemic agents. More caution during prescription is needed because many medications could cause renal or hepatic dysfunction [27–31]. In contrast, Dreischulte et al. [32] reported in a Scotland study that a complex intervention combining professional education, informatics, and financial incentives reduced the rate of high-risk prescribing of antiplatelet medications and nonsteroidal antiinflammatory drugs. The proper use and dose of medications are more important for elderly patients with renal or hepatic dysfunction because our results indicated that being elderly and having renal or hepatic dysfunction and ADEs were independently associated with in-hospital mortality. Furthermore, monitoring of renal and hepatic function should be approached with more attention in cases of multiple medication therapy.

Several limitations must be addressed regarding this study. First, the number of all medications were not available during the hospitalization. The changes in laboratory data after admission were also not assessed. Although the

primary purpose of this study was to estimate the risk of ADEs and in-hospital mortality based on the renal and hepatic functions on admission, the changes in medication use and laboratory data could be incorporated to risk stratification. Second, we also did not assess the established indicators of hepatic function, which are widely used for the prognosis of liver disease, such as the Child–Pugh score [33]. Therefore, the effect of renal and hepatic function on the occurrence of ADEs might be different if we used different indicators. Third, we did not consider pharmacogenomics or pharmacokinetic/pharmacodynamic studies to estimate the risks of ADEs in this study because such tests were not used in all patients in daily practice. We focused on the risk of ADEs based on renal and hepatic function, which are measured in all patients on admission. However, the risk stratification ability should be improved if we used such tests in the future. Finally, the JADE study only enrolled Japanese patients, and the study was conducted in 2004, with data that seem relatively old. To generalize our results globally, we need to study the effect of renal and hepatic function on the occurrence of ADEs in other countries to evaluate their effects among different ethnic groups and also in different healthcare systems, which can affect decision-making by healthcare professionals. However, as the medications used in this study have not been changed for decades, our findings and their clinical implication should be considered relevant in the present.

## Conclusions

We found that renal and hepatic dysfunction increased the occurrence of ADEs, and that ADEs were associated with longer LOS and higher mortality in patients with both normal and decreased renal or hepatic function. Therefore, the appropriate and careful use of medication should be promoted, especially in patients with renal or hepatic dysfunction. Systems to confirm the necessity of organ function tests depending on the medications that a patient is taking, and to increase the timely identification and interception of ADEs according to renal or hepatic function, should be implemented to ensure the safer use of medication.

**Acknowledgments:** The JADE study for adult inpatients was conducted by the following investigators: Kunihiko Matsui, MD, MPH; Nobuo Kuramoto, MD; Jinichi Toshiro, MD; Junji Murakami, MD; Tsuguya Fukui, MD, MPH; Mayuko Saito, MD, MPH; Atsushi Hiraide, MD; and David

W. Bates, MD, MSc. We are also indebted to Ms. Makiko Ohtorii, Ms. Ai Mizutani, Ms. Mika Sakai, Ms. Izumi Miki, Ms. Kimiko Sakamoto, Ms. Eri Miyake, Ms. Takako Yamaguchi, Ms. Yoko Oe, Ms. Kyoko Sakaguchi, Ms. Kumiko Matsunaga, Ms. Yoko Ishida, Ms. Kiyoko Hongo, Ms. Masae Otani, Ms. Yasuko Ito, Ms. Ayumi Samejima, and Ms. Shinobu Tanaka for their data collection and management.

**Author contributions:** YT, MS, and TM planned this study. YT, HM, MS, and TM conducted the analysis, and wrote the draft and the final manuscript. All the authors have accepted responsibility for the entire content of this submitted manuscript and approved submission.

**Research funding:** This work was supported by JSPS KAKENHI (grant nos. JP17689022, JP21659130, JP22390103, JP23659256, JP26293159, JP18H03032), the grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H26-Iryo-012, H28-ICT-004), the grants from the Pfizer Health Research Foundation, and the Uehara Memorial Foundation.

**Employment or leadership:** YT is an employee of Novartis Pharma KK. HM is an employee of Novartis Pharma KK. MS and TM have declared that they do not have any conflicts of interest pertaining to this manuscript.

**Honorarium:** None declared.

**Competing interests:** The funding organization(s) played no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the report for publication.

## References

1. Bates DW, Cullen DJ, Laird NM, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *J Am Med Assoc* 1995;274:29–34.
2. Morimoto T, Gandhi TH, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care* 2004;13:306–14.
3. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:202–17.
4. Hilmer SN. ADME-tox issues for the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:1321–31.
5. Caldwell J, Gardner I, Swales N. An introduction to drug disposition: the basic principles of absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Toxicol Pathol* 1995;23:102–14.
6. Roberts DJ, Hall RI. Drug absorption, distribution, metabolism and excretion considerations in critically ill adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:1067–84.
7. Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, et al. Incidence of adverse drug events and

- medication errors in Japan: the JADE study. *J Gen Intern Med* 2011;26:148–53.
8. Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS). Expert Group on Safe Medication Practice. Glossary of term related to patient and medication safety. Available at: [http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE\\_patient\\_and\\_medication\\_safety\\_gl.pdf](http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf). Accessed: 16 Nov 2017.
  9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
  10. Evidence-based Practice Guideline for the Treatment of CKD 2013. Available at: [http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD\\_evidence2013/all.pdf](http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD_evidence2013/all.pdf).
  11. PAB/SD Notification No. 80 issued by the Director of Safety Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, dated June 29, 1992. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/dl/s1006-4f2.pdf> [in Japanese].
  12. Research Priority Setting Working Group of the WHO World Alliance for Patient Safety (Allegranzi B, Angood P, Bhutta Z, Davis P, Grandt D, Hamid M, Insua J, Kaitiritimba R, Khamassi S, Madiba T, Morimoto T, Noble D, Norton P, Pang TE, Sidorchuk R, Supachutikul A, Thomas E). Summary of the evidence on patient safety: implications for research. World Health Organization. 2008.
  13. Avery A, Barber N, Ghaleb M, Franklin BD, Armstrong S, Crowe S, et al. Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: the PRACtICE study. London: General Medical Council, 2012.
  14. Medication Errors by The Technical Series on Safer Primary Care in WHO. Available at: [http://www.who.int/patientsafety/topics/primary-care/technical\\_series/en/](http://www.who.int/patientsafety/topics/primary-care/technical_series/en/).
  15. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001;161:1629–34.
  16. Bianchetti G, Graziani G, Brancaccio D, Morganti A, Leonetti G, Manfrin M, et al. Pharmacokinetics and effects of propranolol in terminal uraemic patients and in patients undergoing regular dialysis treatment. *Clin Pharmacokinet* 1976;1:373–84.
  17. Maher JF. Pharmacological considerations. In: Maher JF, editor. Replacement of renal function by dialysis. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1989.
  18. Gambertoglio JG. Pharmacokinetic basis for drug treatment. In: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio JG, editors. New York: Raven Press, 1984.
  19. Haughey DB, Krafy CJ, Matzke GR, Keane WF, Halstenson CE. Protein binding of disopyramide and elevated alpha-1-acid glycoprotein concentrations in serum obtained from dialysis patients and renal transplant recipients. *Am J Nephrol* 1985;5:35–9.
  20. Lima JJ. Disopyramide. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusco WJ, editors. Applied pharmacokinetics. 2nd ed. WA: Applied Therapeutics, Inc., 1987.
  21. Belpaire FM, Van de Velde EJ, Fraeyman NH, Bogaert MG, Lameire N. Influence of continuous ambulatory peritoneal dialysis on serum alpha 1-acid glycoprotein concentration and drug binding. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:339–43.
  22. Lam YW, Banerji S, Hatfield C, Talbert RL. Principal of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:30–57.
  23. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: implication for disease? *Exp Gerontol* 2005;40:650–9.
  24. Le Couteur DG, Warren A, Cogger VC, Smedsrød B, Sørensen KK, De Cabo R, et al. Old age and the hepatic sinusoid. *Anat Rec* 2008;291:672–83.
  25. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23:19–28.
  26. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002–12.
  27. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:80–91.
  28. Markowitz GS, Bombardieri AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: direct cellular injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1291–9.
  29. Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis* 2015;66:857–68.
  30. Gökmen MR, Cosyns JP, Arlt VM, Stiborová M, Phillips DH, Schmeiser HH, et al. The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. *Ann Intern Med* 2014;158:469–77.
  31. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanism of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2013;17:507–18.
  32. Dreischulte T, Donnan P, Grant A, Hapca A, McCowan C, Guthrie B. Safer prescribing – a trial education, informatics, and financial incentives. *N Engl J Med* 2016;374:1053–64.
  33. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varice. *Br J Surg* 1973;60:646–9.

2019年3月20日

厚生労働大臣 殿

機関名 兵庫科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野口 光一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 森本 剛 (モリモト タケシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	兵庫医科大学・島根県立中央病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

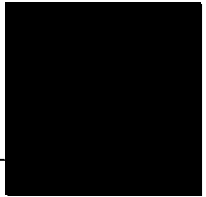
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 20日

厚生労働大臣 殿

機関名 兵庫科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 野口 光一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・講師  
(氏名・フリガナ) 作間 未織 (サクマ ミオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	兵庫医科大学・島根県立中央病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

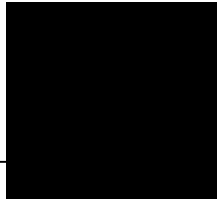
2019年3月20日

厚生労働大臣 殿

機関名 兵庫科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野口 光一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部・講師  
（氏名・フリガナ） 太田 好紀 （オオタ ヨシノリ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	兵庫医科大学・島根県立中央病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京医科  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 林 由起

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部・講師  
（氏名・フリガナ） 松本 知沙 （マツモト チサ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	兵庫医科大学、島根県立中央病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

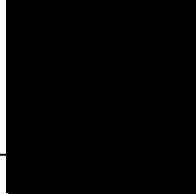
2019年3月20日

厚生労働大臣 殿

機関名 兵庫科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野口 光一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・助教

(氏名・フリガナ) 武内 治郎 (タケウチ ジロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



平成31年4月24日

厚生労働大臣 殿

機関名 島根県立中央病院

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 小阪 真二

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名（所属部局・職名） 感染症科・部長  
（氏名・フリガナ） 中村 嗣・ナカムラ ツカサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	島根県立中央病院臨床研究・治験審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月24日

厚生労働大臣 殿

機関名 島根県立中央病院

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 小阪 真二

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名（所属部局・職名） 臨床薬剤科・副科長

（氏名・フリガナ） 園山 智宏・ソノヤマ トモヒロ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	島根県立中央病院臨床研究・治験審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。