
ポスター

ポスター15

地域医療ネットワーク・調査

2017年11月23日(木) 09:15 ～ 10:15 L会場（ポスター会場1）（12F ホワイエ）

[4-L-1-PP15-4] MID-NETを用いた薬剤副作用の検索精度に関する検討

井上 隆輔¹, 大友 千晶¹, 中山 雅晴^{1,2} (1.東北大学病院メディカルITセンター, 2.東北大学大学院医学系研究科医学情報学分野)

【目的】医療情報データベース基盤事業において、東北大学病院に導入された医療情報データベース(以下 MID-NET)を用いて、有害事象の発現リスクを評価すべく、必要な医薬品の処方および疾患の発生等を抽出するための条件を検討した。

【方法】薬剤投与後に有害事象を発現した症例を抽出するための条件を設定した。①スタチン/フィブラート系薬剤処方後の横紋筋融解症の発現リスクの評価、②抗菌薬注射後の肝機能障害の発現リスクの評価をテーマとした。

①はスタチンまたはフィブラート処方後に新規に横紋筋融解症の病名が付けられた例、またはクレアチンキナーゼ(CK)の上昇(CK2000U/L以上)がある例を対象とした。

②は、カルバペネム系抗菌薬の注射後に新規に肝機能障害の病名が付けられた例、または AST・ALTの上昇(AST190U/L以上または ALT215U/L以上)がある例を対象とした。

いずれも2014年3月の1か月間を対象とし、薬剤投与前に該当病名が付けられている例は除外した。

【結果】いずれのテーマでも条件を満たす例が過不足なく抽出されたが、同時に偽陽性が認められた。

①により2098例が抽出され、うち3例で CKの上昇が認められた。しかし、3例とも心臓・大動脈手術後に一過性に上昇した例であった。そこで抽出条件に心臓や大動脈の手術を除外する条件を加えると、正確な抽出結果が得られた。

②により、109例が抽出され、うち12例で肝機能障害が認められた。しかし、10例が偽陽性であった。このうち3例は肝機能障害の既往があるが、2014年2月以前に肝機能障害の病名が付けられていた例、1例は脾臓手術後に一過性に肝機能異常を呈した例であった。そこで過去病名の検索期間を延長し、肝胆膵系の手術を除外する条件を加えたところ、これら4例は検出対象外となった。他の6例は肝炎や転移性肝腫瘍などの既往があるが、病名としての肝機能障害は付けられていない例(4例)、小腸手術後に一過性に肝機能異常を呈した例(1例)、他の薬剤による肝機能障害が疑われた例(1例)であり、適切な除外条件の設定により抽出対象外とできると考えられた。

【結論】抽出対象外とすべき病名、手術などを適切に設定し、またそれらを除外する適切な期間を設定することにより、偽陽性を減らせると考えられた。

MID-NET を用いた薬剤副作用の検索精度に関する検討

井上隆輔^{*1}、大友千晶^{*1}、中山雅晴^{*1, 2}

^{*1} 東北大学病院メディカル IT センター、^{*2} 東北大学大学院医学系研究科医学情報学分野

This is the Title in English

- Sub-title Here If Any -

Ryusuke Inoue^{*1}, Chiaki Otomo^{*1}, Masaharu Nakayama^{*1, 2}

^{*1} Medical Informatics Center, Tohoku University Hospital, ^{*2} Department of Medical Informatics, Tohoku University School of Medicine

[Purpose] To examine a condition to extract prescription of pharmaceutical products and outbreak of diseases in order to evaluate an onset of adverse events risk with MID-NET system in Tohoku University Hospital.

[Methods] We set two conditions to extract the cases that developed adverse events after the drug usage.

1: Evaluation of rhabdomyolysis risk after statins or fibrates were prescribed.

2: Onset of liver dysfunction risk after antimicrobials were injected.

Both themes were intended for one month of March, 2014, and excluded examples which applicable name of disease was added to before drug usage.

[Results] In Theme 1, 2,098 were extracted, and rise of creatine kinase (CK) was recognized in three cases. However, all cases were false-positives which temporally CK rose after heart or aorta operation. Therefore an accurate result was provided when heart or aortic operation was excluded from extraction condition.

In theme 2, 109 cases were extracted, and liver dysfunction were accepted in 12 cases. However, ten cases were false-positives. Of these, three cases had past histories of liver dysfunction recognized before February 2014, one was the case which temporally presented liver dysfunction after pancreas operation. Therefore after extending search period of past name of disease, and excluding operations of liver and gall pancreas system, these four cases became exception.

[Conclusion] It was thought that false-positive could be reduced by setting condition of extraction that should exclude appropriately name of disease or operation, and setting an appropriate period to exclusion.

Keywords: MID-NET, statin/fibrate, rhabdomyolysis, antimicrobial, liver dysfunction

1. はじめに

厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)は、医薬品等の市販後の安全対策の強化等を目的として、医療情報データベース基盤整備事業(MID-NET 事業)により医療情報データベース「大規模医療情報データベース」の構築を進めている。

東北大学病院は、この MID-NET 事業の協力医療機関として指定されている。平成 25 年度より、対象となる患者群が適切に抽出できること等を検証することを目的として、「医療情報データベース分析手法高度化のためのデータ検証(バリデーション)事業」を実施している。

本バリデーションでは、MID-NET の本格的な利活用に向け、ある特定の医薬品の処方と有害事象等の発生等について、医療情報のデータを統合処理するまでの一連の過程の処理が適切に実施されているかを、データ処理及び臨床の観点でデータを確認し、最終的に、実践的な利活用に資する知見を得ることを目的とした。本研究では、有害事象の発現リスクを評価すべく、必要な医薬品の処方および疾患の発生等を抽出するための条件を検討した。

2. 方法

MID-NET では、医薬品の処方あるいは疾患の発生等を抽出するための簡易プログラム(スクリプト)を用いて、データ抽出の条件を設定する。薬剤投与後に既知の有害事象が適切

に抽出されるかを確認するための条件を設定した。

①HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)及びフィブラート系薬剤処方後の横紋筋融解症の発現リスクの評価

②カルバペネム系抗菌薬処方後の肝障害の発現リスクの評価
をテーマとした。表 1 に調査の目的・根拠、調査の概要を示す。

①はスタチンまたはフィブラート処方後に新規に横紋筋融解症の確定病名が付けられた例、またはクレアチンキナーゼ(CK)の上昇(CK2000U/L 以上)がある例を対象とした。処方日以前に CK が 1000U/L 以上の患者は除外した。

②は、カルバペネム系抗菌薬の注射後に新規に肝機能障害の確定病名が付けられた例、または AST・ALT の上昇(AST190U/L 以上または ALT215U/L 以上)がある例を対象とした。

いずれも 2014 年 3 月 1 日～2014 年 3 月 31 日の 1 か月間を検索対象期間とした。2014 年 3 月 1 日以降に付けられた該当病名で、かつ対象薬剤投与前に該当病名が付けられている例は除外した。

スクリプトにより MID-NET から抽出された該当者について、診療録を確認することにより、実際に有害事象が発現している例であるかを確認した。

本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会による承認のもと実施した。

3. 結果

いずれのテーマでも抽出された症例は抽出条件に合致していた。一方、薬剤の投与とは関連のない偽陽性も認められた。

①により検索期間内にスタチンまたはフィブラートが処方された 2098 例が抽出された。このうち、3 例で CK の上昇が認められた。処方後に横紋筋融解症の病名が付けられた例は認められなかった。しかし、CK の上昇が認められた 3 例とも偽陽性であり、いずれも心臓や大動脈の手術後に一過性の上昇した例であった。そこで抽出条件に心臓や大動脈の手術を除外する条件を加えると、正確な抽出結果が得られ、CK の上昇が認められた例は 0 件となった。

②により、検索期間内にカルバペネム系抗菌薬の注射が実施された患者が 109 例抽出された。うち 12 例で肝機能障害が認められた。内訳は新規に病名が付けられた例が 2 例、AST または ALT の上昇が認められた例が 9 例、それらの両方があった例が 1 例であった。しかしながら、12 例中 10 例が偽陽性であった。このうち 3 例は肝機能障害の既往があるが、検索対象外である 2014 年 2 月以前に肝機能障害の病名が付けられていた例、1 例は脾臓手術後に一過性に肝機能異常を呈した例であった。そこで薬剤投与前に付けられた過去病名の検索期間を 2013 年 3 月～2014 年 3 月の 1 年間に延長し、肝胆膵系の手術を除外する条件を加えたところ、これらの 4 例は抽出対象外となった。他の 6 例は肝炎や転移性肝腫瘍などの肝機能障害を呈する既往があるが、病名としての肝機能障害は付けられていない例(4 例)、小腸手術後に一過性に肝機能異常を呈した例(1 例)、他の薬剤による肝機能障害が疑われた例(1 例)であった。

4. 考察

HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)及びフィブラート系薬剤処方後の横紋筋融解症の発現リスクの評価においては、抽出そのものは正確に行われていた。スタチンまたはフィブラート処方後に CK の上昇が認められた例は 3 例であったが、いずれも手術後に CK が一過性の上昇したものであり、スタチンやフィブラート内服によるものではなかった。このため、検索対象期間中に手術を受けた人を除外するスクリプトを作成して実行したところ、結果は 0 になり、偽陽性を除外できた。また、このスクリプトにおいては、CK の上昇の定義が初回処方開始日までの期間において CK が 1000U/L 未満、かつ初回処方開始日以降の CK が 2000U/L 以上である、かつそれらが、2014 年 3 月中のものに制限されているため、検査値の上昇の定義をどのようにするかによって結果は変化すると考えられた。

抗菌薬処方後の肝機能障害の発現リスクの評価においては、偽陽性が多く認められた。調査期間を 1 年(2013 年 3 月～2014 年 3 月)に拡大し、肝胆膵系の手術を除外するスクリプトを作成したところ、結果は 6 人に減少した。これらの 6 人は、このスクリプトで設定されている肝機能障害(除外病名)に含まれていない肝疾患の既往(B 型、C 型肝炎、転移性肝腫瘍とその疑いなど)であるため、除外されていないケースが 4 例、1 例は小腸切除の侵襲によるケース、もう 1 例は、2014 年 3 月から肝機能上昇が副作用に含まれる薬品の処方がされていたケースであった。これらの結果から、除外すべき病名と期間を見直し、高侵襲の手術も除外対象とすれば、偽陽性を減少させることができると考えられた。

5. 結論

データ抽出は正確に行われていたが、結果は偽陽性が多かった。抽出対象外とすべき病名、手術などを適切に設定し、またそれらを除外する適切な期間を設定することにより、偽陽性を減らせると考えられた。

6. 本検証の位置づけ

本検証は、「医療情報データベース基盤整備事業:医療情報データベース分析手法高度化のためのデータ検証(バリデーション)事業」における厚生労働省および PMDA からの委託研究と位置づけて実施したものである。

表 1. 調査テーマの目的、調査方法の概要

調査テーマ	調査の目的	調査方法の概要
①HMG-CoA還元酵素阻害薬及びフィbrates系薬剤処方後の横紋筋融解症の発現リスクの評価	脂質異常症治療薬において横紋筋融解症の副作用が知られているが、脂質異常症治療薬のクラス間での横紋筋融解症の発現リスクの比較は行われていない。 そこで、医療情報データベースを使って、脂質異常症治療薬のクラス毎の横紋筋融解症発現リスクを算出するためのスクリプトの作成及びスクリプトによって特定される件数等を確認する。	①脂質異常症治療薬が処方された症例を特定するスクリプトを作成し、医療情報データベース上で実行し、処方件数、処方人数等を集計する。 ②横紋筋融解症の発現症例を特定するためのスクリプトを作成し、医療情報データベース上で実行し、件数、人数等を集計する。 ③脂質異常症治療薬処方後に、横紋筋融解症を発現した症例を特定するためのスクリプトを作成し、医療情報データベース上で実行し、件数、人数等を集計する。 ④必要に応じて、①～③のスクリプトで特定された症例の患者背景等を集計する。
②カルバペネム系抗菌薬処方後の肝障害の発現リスクの評価	製薬企業からPMDAに対して行われる副作用自発報告においても、多くの医薬品に関連した肝障害が報告されている。複数の全国調査において、肝障害の起因医薬品として最も多いのは抗菌薬であるという結果が得られているがこれは抗菌薬の使用頻度の高さに起因している可能性がある。そこで、医療情報データベースを使って、カルバペネム系抗菌薬による肝障害の発現リスクを評価するためのスクリプトの作成及びスクリプトによって特定される件数等を確認する。	①カルバペネム系抗菌薬が処方された症例を特定するスクリプトを作成し、医療情報データベース上で実行し、処方件数、処方人数等を集計する。 ②肝障害の発現症例を特定するためのスクリプトを作成し、医療情報データベース上で実行し、件数、人数等を集計する。 ③カルバペネム系抗菌薬処方後に、肝障害を発現した症例を特定するためのスクリプトを作成し、件数、人数等を集計する。 ④必要に応じて、①～③のスクリプトで特定された症例の患者背景等を集計する。