

薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーに関する研究

前 京都大学大学院医学研究科臨床疫学 教授 福井 次矢
(代理発表) 京都大学医学部附属病院 総合診療科 助手 森本 剛



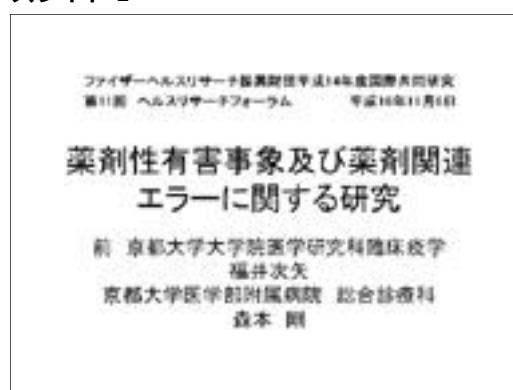
本日発表する予定でした福井次矢が所用で来られませんので、代わりに私が発表させていただきます。

スライド-1

【スライド-1】

この度はこのような研究の機会及び発表の機会を与えてくださいました、ファイザーヘルスリサーチ振興財団の皆様に御礼申し上げます。

我々は、薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーに関する研究を行いました。



【スライド-2】

薬剤性有害事象と薬剤関連エラーは医原性疾患、すなわち医療行為に伴う健康被害の一つです。例えば、米国では1999年の1年間に約4万4,000人から9万8,000人が医療過誤で死亡したという報告が、米国のInstitute of Medicineからなされており、この数は、米国の同じ年の交通事故による死者4万3,458人とほぼ同じくらいで、非常にコモンな疾患であるということが、既に報告されています。医

スライド-2



原性疾患の中でも薬剤性が最も多いということも報告されておりまして、91年のHarvard Malpractice Studyでは約19%の医原性疾患は薬剤性であったということでした。その後引き続き、今回の共同研究者でありますDavid Batesは、入院患者さん100人につき約6.5件の薬剤性有害事象が発生しているということを報告しています。

【スライド-3】

今回の研究は、わが国における薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーの現状を提示すること、そして、薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーの発生や重症度に関連する因子の分析をし、それらの情報を元に、薬剤性有害事象や薬剤関連エラーの発生予測式や防止ストラテジーの開発を行うことを目的としました。

【スライド-4】

この研究目的を達成するために、今回の助成金で以下のようなプロジェクトを行いました。

一つは方法論の開発・検証ということで、まず薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーを検出し、防止可能性などを分類する手法を確立いたしました。また、同時に、薬剤性有害事象は偶然起きるものではなく、できれば起きるものを予め予測したいということで、予測モデルが作成可能かどうかということを開発し検証いたしました。そして、これらの方法論を元に2004年1月～6月にかけて薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーの発生率や防止可能性に関する前向きコホート研究を行いました。

今日はこれらの内容を簡単に報告させていただきます。

スライド-3

研究目的

- ・わが国における薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーの現状の提示
- ・薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーの発生や重症度に関連する因子の分析
- ・それらの情報を元に薬剤性有害事象や薬剤関連エラーの発生予測式や防止戦略の開発

スライド-4

プロジェクト

- ・方法論の開発・検証
 - －薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーの検出、防止可能性などの分類手法
(Morimoto T. Qual Saf Health Care 2004)
 - －薬剤性有害事象発生の予測モデル
(Morimoto T. J Gen Intern Med 2004)
- ・薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーの発生率や防止可能性に関する前向きコホート研究
－2004年1月～2004年6月

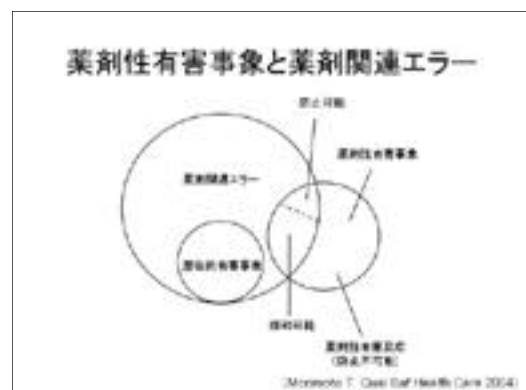
【スライド-5】

まず、薬剤性有害事象と薬剤関連エラーの定義ですが、薬剤に関係するさまざまな事象は、一つはエラー、それから潜在的有害事象、薬剤性有害事象と、大きく3つに分かれます。

薬剤性有害事象とは実際に健康被害が起こったものであり、一部はエラー、いわゆる過誤に関連しているものもありますが、多くは過誤に関連しません。過誤に関連しないものは薬剤性有害反応であり、これが一般的に言われる副作用というものです。エラーに関連するものの中では、確実に防止ができるものやその重症度や期間がある程度緩和できるものがあります。

エラーそのものは非常に多いのですが、必ずしも全部が実際に起こる、または起こる可能性が高いというわけではなく、起こらない可能性の方が高いものもあります。

スライド-5



【スライド-6】

今回、包括的にデータを集めるためにこのような方法を開発しております。

包括的にすべての薬剤に関する情報を手に入れるために、カルテ・臨床検査・処方歴・インシデント・アクシデントレポートや疑義紹介などから現場にいる看護師や薬剤師、アシスタントが網羅的に情報を収集します。これは一般入院患者さんの場合であり、外来患者さんの場合にはこれに患者のサーベイが加わりますが、今回の入院患者さんの研究ではこの3つを使いました。

そして、それらをスクリーニングして、一部除外しますが、かなり多くのものは医師による再レビューにかかります。複数の医師によるレビューをかけた後で、実際の薬害性有害事象、潜在的有害事象、薬剤関連エラーを検出します。検出したものについて、それぞれ防止可能性や緩和可能性、身体障害の程度、重大性を評価し、もしエラーが関わっていれば、エラーの段階として、薬剤指示から投与、経過観察にかかわるまでを分類し、責任職種として、医師や薬剤師、看護師、患者さん等に分類していきます。

【スライド-7】

これらの検知、分類手法の信頼性担保には、いくつかの方法をとっております。

一つはレビューワーの訓練です。予めレビューワーを訓練するときにはマニュアルを作成します。そして実際に定期的にレビューワーを観察し、個別の事象についてコンサルトを行います。

アメリカでは2つの薬剤性有害事象に関するスタンダードな方法が提唱されて

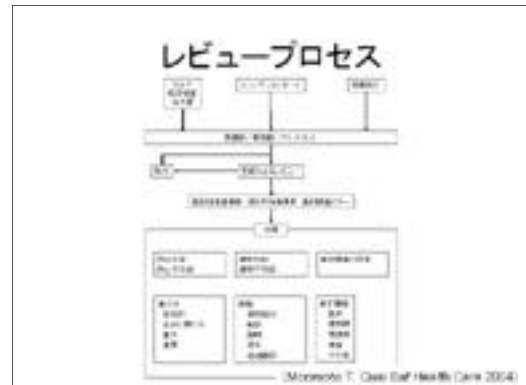
おりまして、一つはNaranjo algorithmと言って、薬剤性有害事象の評価に客観的判断基準のスコアを用います。もう一つはエラーに関わってくるのですが、Beers criteriaというものであり、1990年代から2度ほどアップデートされていますが、65歳以上の高齢者に対する不適切な薬剤使用のリストが報告されています。但し、これらの日本における妥当性はまだ十分にわかっておらず、今回の研究でも同時に見ております。

最終的に独立2次医師レビューワーが各個別の事象を検討し、agreementはKappa statisticsを用います。過去の研究ではだいたい0.32～0.98と非常に良いagreementが報告されています。

【スライド-8】

次に薬剤性有害事象が予め予測できるかということについて、予測モデルの開発を試してみました。例えば、ACE阻害薬で咳が発生しますが、それを予め予測できるか

スライド-6



スライド-7



ということについて、今回は Brigham and Women's Hospital の外来で、2 年間に ACE 阻害薬を処方された全患者さんを基に検討してみました。潜在的予測因子としては、一般的に診察室で得られる臨床所見や既往歴、薬剤投与歴、併存症、検査値、併用薬剤などとし、ACE 阻害薬投与後 6 カ月以内に発生する咳嗽であり、他の原因が否定され、薬剤中断に至ったものを予測できるかということについて検討しました。

【スライド-9】

独立予測因子の開発には一般的な多変量解析の手法を用いました。まず単変量解析を行い、続いて多変量ロジスティックモデルを作ります。次に、ステップワイズ法でいろいろなモデルを試し、最終的な多変量ロジスティックモデルを作成します。

一般的な多変量解析の論文では、リスクファクターについて、オッズ比や信頼区間が提示されますが、この研究では年齢や性別、人種、他の ACE 阻害薬の投与歴、それに伴う咳の既往について、 β coefficient が算出されますが、それを整数化してポイントを作成します。このポイントがリスクスコアとなり、あなたは女性ですから3点プラス、あなたは70歳ですから2点プラスという形で各個別の患者さんに点を付けていくわけです。

【スライド-10】

このように点を付けてどういうことがわかるかと言いますと、全体としてアメリカの外来コホートでは、約12%の患者さんに6カ月以内に咳が起こっております。実際にスコアが低い人は、4%ぐらいと予測できます。スコアが平均的な人は14%、スコアが高い人は20%となり、倍ぐらい率が上がります。ある一部の12点以上の人は、60%と高い率で有害事象が発生すると予測されます。Derivation set といいますのはこの予測を作ったデータセットですから、だいたい予測できて当たり前です。

次に何をするかと言うと、Validation set といって、モデルを作ったのとは全然関係

スライド-8

薬剤性有害事象発生の予測モデル

- 対象患者
 - Brigham and Women's Hospital (Boston) の外来で2年間にACE阻害薬を処方された全患者
- 潜在的予測因子
 - 一般に診察室で得られる臨床所見(既往歴、薬剤投与歴、併存症、検査値、併用薬剤)
- 目的とするアウトカム
 - ACE阻害薬投与後6ヶ月以内に発生する咳嗽で、他の原因が否定的で、薬剤中断に至ったもの

(Munich T. J Gen Intern Med 2004)

スライド-9

独立予測因子

単変量解析
↓
多変量ロジスティックモデル(ステップワイズ法)
↓
最終多変量ロジスティックモデル

Variable	Factor	Beta	Odds Ratio	95% CI	P-value
Intercept	-4.3				
Age (years)	0.07	1.07	0.99-1.15	0.001	
Age (years)	0.06	1.06	0.98-1.14	0.001	
Female	0.81	2.25	1.14-4.45	0.02	
White (vs. other race and ethnicity)	0.30	1.35	0.71-2.57	0.35	
Black (vs. other race and ethnicity)	0.30	1.35	0.71-2.57	0.35	
History of other ACE inhibitor	0.80	2.23	0.99-4.65	0.05	
History of other ACE inhibitor	0.80	2.23	0.99-4.65	0.05	
History of ACE inhibitor therapy	0.70	2.01	1.04-3.91	0.04	

(Munich T. J Gen Intern Med 2004)

スライド-10

判別能

Variable	Derivation set	Validation set	95% CI	P-value
Intercept	-4.3	-4.3		
Age (years)	0.07	0.07	0.99-1.15	0.001
Age (years)	0.06	0.06	0.98-1.14	0.001
Female	0.81	0.81	1.14-4.45	0.02
White (vs. other race and ethnicity)	0.30	0.30	0.71-2.57	0.35
Black (vs. other race and ethnicity)	0.30	0.30	0.71-2.57	0.35
History of other ACE inhibitor	0.80	0.80	0.99-4.65	0.05
History of other ACE inhibitor	0.80	0.80	0.99-4.65	0.05
History of ACE inhibitor therapy	0.70	0.70	1.04-3.91	0.04

(Munich T. J Gen Intern Med 2004)

ないデータセットで、もう一回それが予測可能であるかということを検証しています。

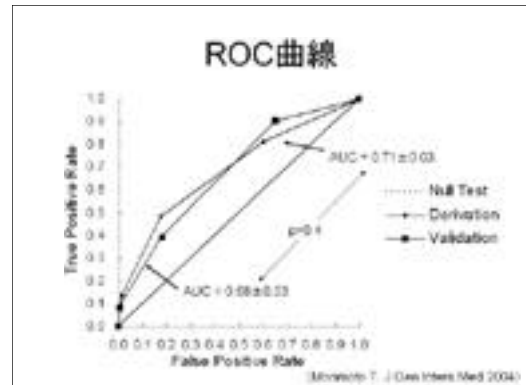
【スライド-11】

予測モデルを作ったデータとそれを検証したデータの予測能は、ROC 曲線で比較ができます。

この斜めのラインが、Null Test といって、別に予測しなくても、偶然だけでものことが決まるラインですが、それよりも左上なら、ある程度予測ができるということです。

モデルを作ったデータとそれからモデルと関係ない検証用のデータであってもほぼ同じような予測能を示したということを表しております。

スライド-11

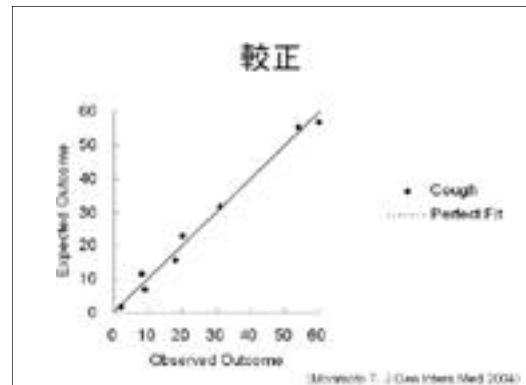


【スライド-12】

このスライドは予測値と実際に患者さんに起こったイベントの数を比較していますが、非常に近い相関を示しています。

この研究でわかったことは、臨床疫学的な予測モデルは薬害性有害事象に関しても適用できるということです。すなわち、入院した段階で、患者さんのバックグラウンドを基に、あなたは何%ぐらいで薬剤性有害事象が起こる可能性がありますよということが言えて、非常に臨床的に使えるということがわかりました。

スライド-12

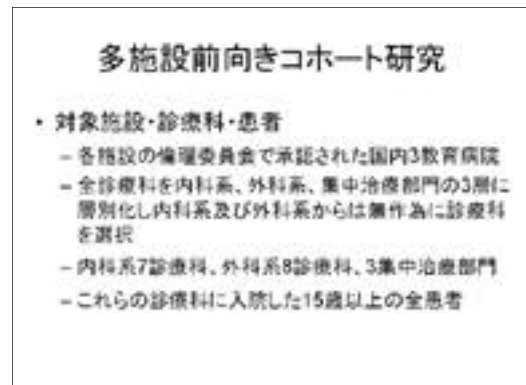


【スライド-13】

これらの方法論を用いて、多施設前向きコホート研究を行いました。この結果を少し報告します。

各施設の倫理委員会で承認された国内3教育病院を対象施設としました。全診療科を内科系、外科系、集中治療部門の3層に層別化し、内科系及び外科系からは無作為に診療科を選択し、その結果、内科系7診療科、外科系8診療科、3集中治療部門が対象診療科となり、これらの診療科に入院した15歳以上の全患者さんを対象にしました。

スライド-13



【スライド-14】

調査期間は平成 16 年 1 月から 6 月で、この間に 3,295 人の患者さんが対象となりました。

潜在的な薬剤関連イベントですが、4,016 件のイベントがピックアップされており、これは更に増える可能性があります。

現在の進行状況は、フォローアップ、データクリーニング、医師レビューによる独立評価、解析を行っている段階です。

スライド-14

多施設前向きコホート研究

- 対象期間
 - 平成16年1月～平成16年6月
- 採用患者
 - 3295人
- 潜在的薬剤関連イベント
 - 4016件
- 進行状況
 - フォローアップ、データクリーニング、医師レビューによる独立評価、解析

【スライド-15】

現時点である程度解析できておりますものを、簡単に報告します。
対象患者さんは 331 人。全体の約 1/10 になります。診療科数は 5 科。内科系が 2、外科系が 2、集中治療部門が 1 となっております。

【スライド-16】

患者さんの背景ですが、やはり日本の診療環境を反映しておりまして、年齢の中央値が 71 歳と非常に高齢で、男性が 64 % です。内科系が 49 %、外科系 44 %、集中治療部門 7 % の患者さんでした。

Charlson comorbidity index というのは、既にアメリカで確立した併存症のスコアです。心筋梗塞とか心不全、脳卒中、腎不全、肝不全、糖尿病などでスコアリングをするものですが、やはり中央値 3 点ということで、みなさん入院されておられますから、必ずいくつかの合併症を持っているわけです。

研修医が主たる担当をしているものは、卒後 3 年以下と定義しましたが、これが 23 % でした。

緊急入院が約半分でした。予定手術があるのは 1/4 でした。入院期間は中央値で 12 日で、退院経路は自宅が 66 % で死亡が 13 % 起こっております。

スライド-15

中間解析結果

対象患者数 331人(全3295人)
診療科数 5科(全18診療科)
(内科系2:外科系2:集中治療部門1)

スライド-16

患者背景

項目	患者数(n)	割合(%)	項目	患者数(n)	割合(%)
年齢	71	71	性別	204	61.6
性別	204	61.6	入院経路	165	49.8
入院経路	165	49.8	手術計画	82	24.8
手術計画	82	24.8	退院経路	219	66.2
退院経路	219	66.2	Charlson comorbidity index	3	30.2
Charlson comorbidity index	3	30.2	研修医が主たる担当	76	23.0
研修医が主たる担当	76	23.0			

【スライド-17】

結果です。

総入院数が331入院で、patient-daysだと5,428となっております。薬剤性有害事象の発生数ですが、Naranjoの5点以上というのは「非常に疑わしい」というもので、63件でした。それから、1点以上で「可能性がある」というものが116件でした。エラーに関連するものが185件で、このうち65歳以上に不適切な薬剤使用というものが151件入っていて、34件はそれ以外ということです。発生率にしますと、100入院あたり19件発生しております。95%信頼区間で15件～23件です。これを1000patient-daysにすると11.6件ということになります。

95年にBatesのグループが発表した米国のデータと比較しますと、100入院あたりの数は米国で6.1件でした。これはクルードですけれども、わが国では3倍となります。しかし、patient-daysにするとほぼ同じ値となり、米国では11.5件です。patient-daysあたりはほぼ同じなのですが、日本はやはり入院期間が長いので、その分患者さんは曝露が長く、多く発生するということになります。

薬剤関連エラーは100人あたり56件発生しています。

スライド-17

発生率	
• 総入院数	331入院(5428 patient-days)
• 薬剤性有害事象	63件(Naranjo ≥ 5, probable)
• 薬剤性有害事象	116件(Naranjo ≥ 1, possible)
• 薬剤関連エラー	185件(Beers 151件)
• 薬剤性有害事象	19.0/100入院[14.8-23.3] 11.6/1000 patient-days [8.8-14.5]
• 米国のBates 1995)	6.1/100入院[5.4-6.9] 11.5/1000 patient-days [10.1-13.0]
• 薬剤関連エラー	55.9/100入院[50.5-61.2]

【スライド-18】

薬剤性有害事象の発生患者さんの特徴です。

やはり高齢者に多くなっています。それから診療科は関係ありませんでした。逆に合併症は、少ない方が有意に薬剤性有害事象が多く発生しています。恐らく合併症が多い人というのは、それに伴っていろいろな症状がありますから、有害事象と判定されにくいということだと思います。

研修医は、30%対20%と、ちょっと多く、統計学的に有意ではありませんでしたが、恐らくこれは間違いなく、解析数が増えれば有意になります。

スライド-18

ADE発生患者の特徴			
性別	薬剤性有害事象(n=63)	薬剤性有害事象(n=116)	p値
年齢(平均±SD)	70.0±10.0	69.0±10.0	0.800
性別、男女比	30/33	53/63	0.07
合併症の有無			0.02
なし	40/63	42/116	
あり	23/63	74/116	
薬剤の種類	63	116	
併発薬の有無(あり/なし)の割合、男女比	31/32	49/67	0.000
併発薬の有無(あり/なし)の割合、男女比	30/33	53/63	0.000

スライド-19

ADE発生患者の特徴			
性別	薬剤性有害事象(n=63)	薬剤性有害事象(n=116)	p値
年齢(平均±SD)	69.0±10.0	69.0±10.0	0.800
性別、男女比	30/33	53/63	0.07
入院期間(平均±SD) (薬剤性有害事象/薬剤性有害事象)	14.0±14.0	18.0±14.0	0.02
入院期間(平均±SD) (薬剤性有害事象/薬剤性有害事象)	14.0±14.0	18.0±14.0	0.02
入院期間(平均±SD) (薬剤性有害事象/薬剤性有害事象)	14.0±14.0	18.0±14.0	0.02
入院期間(平均±SD) (薬剤性有害事象/薬剤性有害事象)	14.0±14.0	18.0±14.0	0.02
入院期間(平均±SD) (薬剤性有害事象/薬剤性有害事象)	14.0±14.0	18.0±14.0	0.02
入院期間(平均±SD) (薬剤性有害事象/薬剤性有害事象)	14.0±14.0	18.0±14.0	0.02

【スライド-19】

それから緊急入院は関係はありませんでしたが、予定手術がある患者に多く認められました。

さまざまな臨床データを測定していますが、基本的には腎機能、肝機能に関係はありませんでした。

ここからはアウトカムですけれども、やはり薬剤性有害事象が発生した患者さんは入院期間が長くなっておりまして、死亡退院の率が高くなっておりまして。既にこの解析の段階で有意に高くなっておりまして。

今回は中間解析ですので、多変量解析を行っておりませんが、将来的にはこのデータを使って予測モデルを作れるものと確信しております。

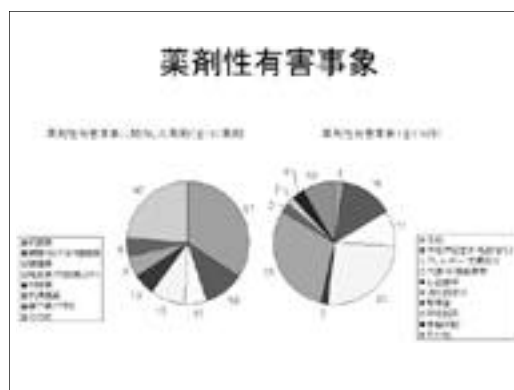
【スライド-20】

ここからは簡単に薬剤性有害事象の内容をご紹介します。

関連した薬剤は167薬剤で、中心は抗菌薬、鎮静・抗不安・睡眠薬、それから鎮痛薬です。鎮痛薬にはNSAIDsは入っておりません。ペンタゾシンなどの薬剤です。それから降圧薬が続きます。

内容としましては、出血性は少なく、転倒を含む中枢神経やアレルギー、肝機能、代謝系です。それから消化器症状も多くありました。

スライド-20



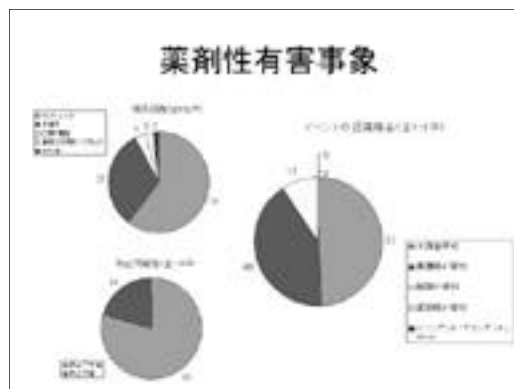
【スライド-21】

指示経路はコンピュータが約60%、手書きが約30%でした。

防止可能性については、約20%の薬剤性有害事象は防止可能だろうと判定されております。

薬剤性有害事象の認識機会ですが、看護師などが疑って記録することもありましたが、半分の有害事象は、今回の調査研究がなければ、臨床現場で普段探知されなかったということです。

スライド-21

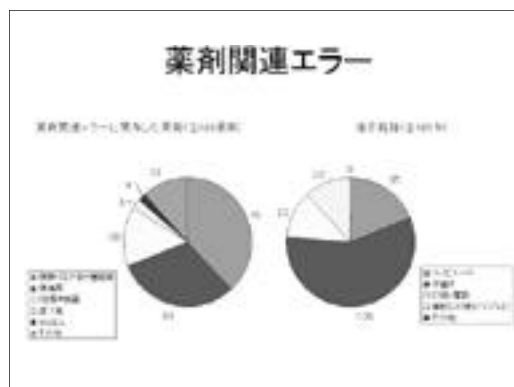


【スライド-22】

エラーに関係する薬剤は199薬剤で、今度は、鎮静・抗不安・睡眠薬が多く、その次は鎮痛薬や抗精神病薬が多くなっていました。

指示経路は、先ほどの有害事象はコンピュータが約60%を占めていましたが、

スライド-22



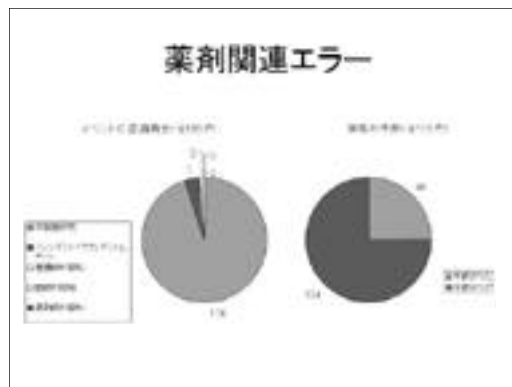
今回は手書きが最も多く、エラーに非常に関連しているということがわかりました。また、口頭や電話の率も先ほどよりもずいぶん高くなっております。

【スライド-23】

エラーの認識機会ですが、インシデント・アクシデントレポートは10%以下で、ほとんどのエラーは今回の調査研究で初めてわかったものでした。

偶然使わなかった、あるいは投与しなかったものもありますけれども、中断されたのが約1/4で、あとは実際に投与されています。

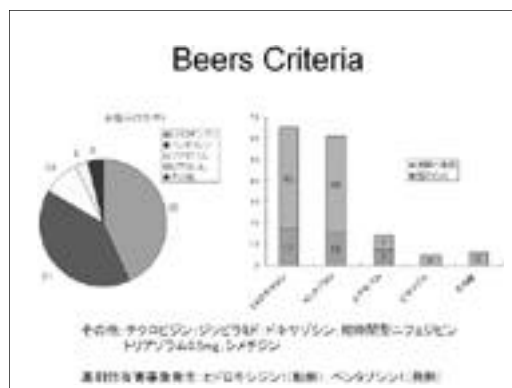
スライド-23



【スライド-24】

最後にBeers Criteria、65歳以上の不適切な薬剤使用についてですが、わが国ではこの種の薬剤が非常によく使われていることが明らかとなりました。ヒドロキシジンというのはアタラックスに当たります。ペンタゾシンというのはソセゴンなどです。それからジアゼパム、セルシンが非常に多くて、それ以外では一部チクロピジン、ジソピラミド、ドキサゾン、短時間型ニフェジピン、トリアゾラム0.5mgがありました。シメチジンはBeers Criteriaに入っておりますけれども、これも投与されておりました。

スライド-24



シメチジンはBeers Criteriaに入っておりますけれども、これも投与されておりました。

これらの薬剤は、指示だけの場合もありますけれども、その多くは実際に投与されています。この中でどれだけ有害事象が発生したかというのは、それほど多くなくて、実はヒドロキシジンによる転倒と、ペンタゾシンによる発熱がありました。

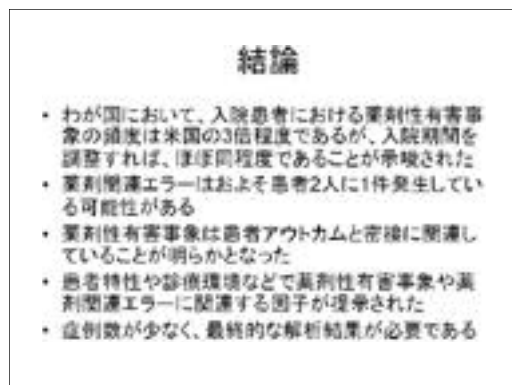
【スライド-25】

結論ですが、わが国においては、入院患者における薬剤性有害事象の頻度は米国の3倍程度でしたが、入院期間を調整すればほぼ同程度であるということが示唆されました。

薬剤関連エラーはおおよそ患者2人に1件発生している可能性がありました。

薬剤性有害事象は患者アウトカムと密接に関連していることも明らかとなりました。

スライド-25



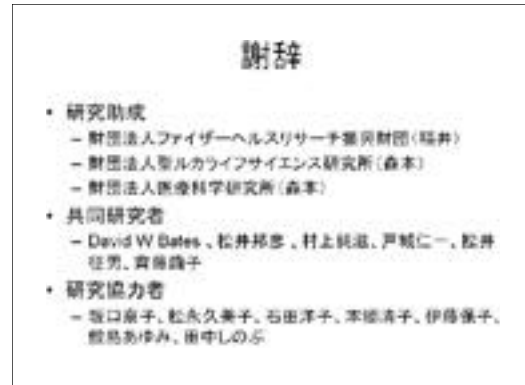
患者特性や診療環境などで薬剤性有害事象や薬剤関連エラーに関連する因子が提示され、これらは将来予測モデルの開発に繋がるものと確信しております。

今回は症例数が少なく、最終的な解析結果が必要であると考えております。

【スライド-26】

最後に、このような研究助成、共同研究者および研究協力者の皆さまのご協力で、この研究は達成されました。どうも有り難うございました。

スライド-26



質疑応答

会場： 2点質問したいと思います。まず1点は、薬剤関連エラーということで出されておりますが、ここでおっしゃっているのは、適切な使用ではなかったという意味のものです。例えば今臨床の現場で問題になっているのは、患者誤認による誤薬ということがあります。患者誤認によって、その患者さんに飲ませる薬剤ではなくて、別の患者さんの薬を飲ませたために、重篤な副作用につながる。死亡事故も実際にあるわけですが、そういうことはここでは入れてなくて・・・

森本： 入っています。

会場： 入っているのですか。そこらへんは今後の取り組みで、患者誤認に基づく部分と、その患者さんには投与されているのだけれども薬剤選択のところで間違えているというものを、やはり切り分けないといけないのではないのでしょうか。エラーレジスタントのシステム作りが異なると思うのです。私どもの病院も含めて、バーコードシステム等を使った患者認識システムの導入で防げる部分と、一方、薬剤選択というのは医師の処方決定部分だと思うので、そこを切り分けられると、次の防止策の策定には非常に有効かなと思いました。

森本： 申し訳ありませんが、今回は中間発表ですので全部出しておりません。そのあたりも全部細かく記録しておりますので、最終的にはその点も含めて報告させていただきたいと思います。

会場： 大変期待しております。それからもう1点は、通常の薬剤そのものに伴う副作用の発症頻度ということは、今回のものである程度予測として出せるということで、考えておいてよろしいでしょうか。

森本： 個別の薬剤については、非常にたくさん処方されているものに関しては、発症頻度は予測できると思います。但し、今回はグロスとして、入院患者さんにどの程度発生するのかというのを出示しております。

会場： 今のご質問者とよく似た質問だと思うのですが、薬そのものが起こす問題以外のシステムの問題は、恐らく日本とアメリカでは相当違います。私の領域は急性期ですが、日本では急性期の医療になると全く薬剤師さんの関与が無い。そういうものを一緒にして比較するときには、相当細かく分析していただかないと、トータルとして、薬剤エラーは日本と同じと言われても、「えっ！」ということがあるかなと思いました。

森本： おっしゃる通りで、システムの比較は非常に大事です。実際に米国の生のデータも持っていますので、いくつかの病院を組み合わせ、どの程度スタッフの数があるとか、診療科ごとにナースングスタッフがどれくらいいるとか、といったことを含めて検討していきたいと思います。
