

臨床決断支援システムを用いた薬剤性有害事象対策の有効性

森本 剛

兵庫医科大学 臨床疫学 教授

(助成時：兵庫医科大学 内科学総合診療科 教授)

このような発表の機会をいただき、どうもありがとうございます。

【スライド1】

現在、私の所属は臨床疫学および臨床研究支援センターです。実は、留学のときからずっと、ファイザーヘルスリサーチ振興財団には何度も援助をいただき、このような研究を継続させていただきました。本当にありがとうございます。

【スライド2】

薬剤に関連する有害事象とエラーの定義です。

薬剤関連エラーというのは、よく使われる処方ミスというものだけではなく、薬剤を投与する際の全ての過程、つまり処方指示、それから今はほとんどコンピューターですけれども転記、調剤、投与、経過観察において、正しい過程から逸脱したものです。

薬剤性有害事象とは、副作用だけではなく、副作用以外にも、例えば中断による健康被害も含まれます。

副作用・合併症というのは、目的を達成するのに意図している効果ではない身体的影響が現れるということであり、薬剤では副作用、処置や手術では合併症といいますが、いわゆる疾患に伴う合併症とは異なる概念ということでお話をさせていただきます。

【スライド3】

2011年に、これもファイザーヘルスリサーチ振興財団の援助をいただいた研究ですが、Japan Adverse Drug Events Studyを報告させていただきました。

スライド 1

第22回ヘルスリサーチフォーラム

臨床決断支援システムを用いた薬剤性
有害事象対策の有効性

兵庫医科大学 内科学総合診療科
(現 臨床疫学・臨床研究支援センター)

森本 剛

2015年11月28日 千代田放送会館

スライド 2

薬剤に関連した有害事象とエラー

- 薬剤関連エラー
 - 薬剤を投与するすべての過程(処方＝指示・転記・調剤・投与・経過観察)において、正しい過程から逸脱したもの
- 薬剤性有害事象
 - 薬剤に起因した患者の健康被害、副作用は含まれるが、副作用以外に過量投与や中断による健康被害も含まれる
- 副作用・合併症
 - 目的を達成するのに、意図している効果(作用)ではない、身体的影響が現れること
 - 薬剤～副作用、処置や手術～合併症
 - 疾患に伴う合併症(例、糖尿病性網膜症)とは異なる概念

(森本 剛. 医療安全学. 篠原出版社. 2010)

2015/12/24 Takashi Morimoto, MD, PhD, MPH 2

入院患者3,459人のうち、726人に1,010件の薬剤性有害事象が発生し、433人に514件の薬剤関連エラーが発生しました。疫学指標としましては1,000患者日当たり17件の薬剤性有害事象、同じく1,000患者日当たり9件の薬剤関連エラーが発生しているという報告をしました。

これは国際共同研究として米国のデータと比較しましたが、ほぼ同じ疫学指標がわが国でも得られました。これは多くのメディアに取り上げられて、日本における薬剤の安全性に関して議論になりました。

【スライド4】

その中で、われわれはエラーの66%は医師が処方オーダーする段階で発生しているということを報告し、それから、今年サブ解析の報告を行い、薬剤ごとによる有害事象の頻度と重症度を比較したのですけれども、やはり予測どおり、抗菌薬による薬剤性有害事象が最多で、65歳以上では100患者当たり37件発生しているということを報告しました。

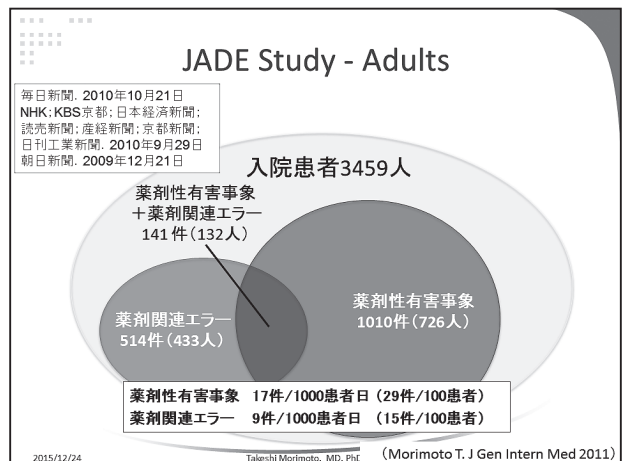
このような疫学データを元に何か介入できないかということが今回の研究テーマです。

【スライド5】

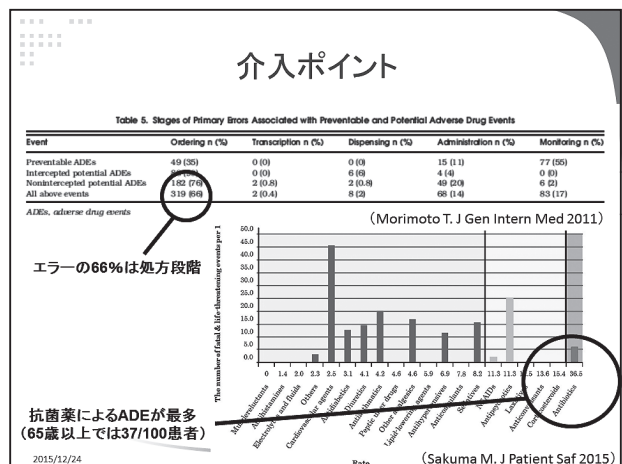
さらに病院では、いわゆるインシデントやアクシデントレポートという形で自発報告がなされていますが、実際にこのJADE Studyで報告された自発報告は、薬剤性有害事象の3.7%、

エラーでは16%です。現実ほとんど報告されていないことが分かりました。実はこのデータも米国とほぼ同じで、有害事象は日常診療でほとんど認識されないということが分かってきています。なおかつ、薬剤性有害事象の6.5%は致死性的、33%が重症となり、これらのデータも米国とほぼ同じでした。ということは、多くの認識されない薬剤性有害事象

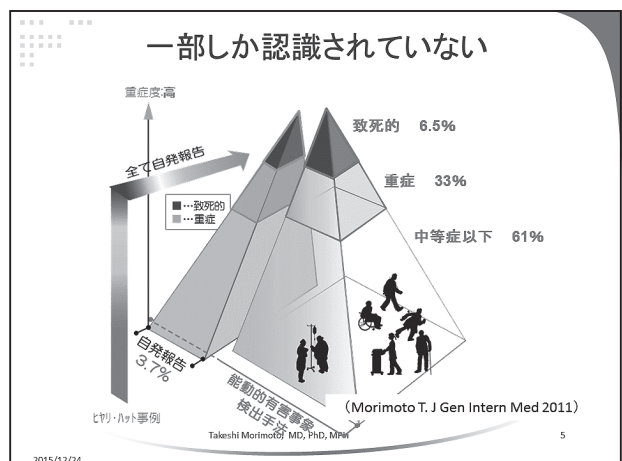
スライド3



スライド4



スライド5



が相当数の入院患者さんの命に関わっているということが分かりました。

【スライド6】

そこで、われわれはこの助成を受けて、Japan Adverse Drug Events StudyのInterventionとして、臨床決断支援システムを電子カルテおよびオーダーリングシステムに導入し、前向きコホート研究で市中病院の総合病院に入院した15歳以上の全ての患者さんについて分析を行いました。

最初の介入として、この研究では、腎機能に応じた処方ガイドと、抗菌薬投与患者における下痢アラートを開始しました。

アウトカムとしては、入院期間中の患者さんの腎機能の変化と入院中の下痢イベントの頻度を評価しました。

スライド6

JADE Study - Intervention

- 研究デザイン
 - 前向きコホート研究
 - IRB承認
- 対象
 - 市中総合病院に入院した15歳以上の患者すべて
 - 2013-2014年の6ヶ月
- 臨床決断支援システム
 - 腎機能に応じた処方ガイド
 - 抗菌薬投与患者における下痢アラート
- アウトカム
 - 入院期間中の腎機能の変化
 - 入院中の下痢イベントの頻度

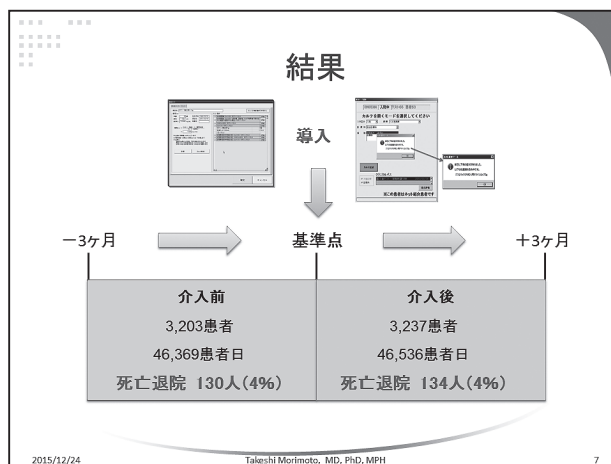
2015/12/24 Takeshi Morimoto, MD, PhD, MPH 6

【スライド7】

結果です。

まず、電子カルテのシステム上で、薬剤をオーダーする際に、その患者さんの直近の検査値のデータから計算された腎機能に応じて、投与しようとする薬剤の推奨Doseが赤いハイライトで示されます。もちろん、医師に理由があって、推奨とは違うことをする場合のオーバーライトは可能にはしていますが、医師がオーダーする段階で腎機能に応じて用量を補正しなければならないものに関して

スライド7



は推奨します。また、入院中に下痢を発症している患者さんがいたら、朝、医療従事者がカルテを開けた段階で「この患者さんには抗菌薬が入っていて下痢があります」という情報を医療従事者に与えるシステムを導入しました。

介入前もバックグラウンドでシステムを走らせていたのですが、実際には介入を表示させずに、介入後はこういうのが表に出てくるようにしました。

それぞれ3カ月間の研究期間で、介入前では3,203人の患者さん、介入後も3,237人と、ほぼ同じ患者さんの数で、入院日数もほぼ変わらず、患者さんの重症度の指標になる死亡退院もそれぞれ4%ということで、患者さんの層には大きな差がないことを確認しました。

【スライド8】

患者さんの背景です。

年齢が、中央値で68歳、65歳以上が56%であり、典型的な日本の入院診療のセッティングです。

内科系が40%強、外科系が半分、集中治療部門が5%で、この分類に関しては過去のJADE Studyと同じ分類にしています。担当医ですが、卒後3年未満が約10%ぐらいでした。入院時のクレアチニンとかBUNの値はそれぞれ、0.8、0.7と、14、15です。Nが多いので、若干有意差が付いていますが、基本的にはほぼ同じと考えています。

スライド 8

患者背景			
変数	介入前 (N=3203)	介入後 (N=3237)	P値
年齢中央値(四分位)	68 (48, 80)	68 (49, 80)	0.6
65歳以上 n (%)	1790 (56)	1829 (57)	0.6
男性 n (%)	1518 (47)	1569 (48)	0.4
診療科 n (%)			0.02
内科系	1346 (42)	1442 (45)	
外科系	1679 (52)	1586 (49)	
集中治療部門	178 (6)	209 (6)	
担当医が卒後3年未満 n (%)	284 (9)	325 (10)	0.1
Cr, mg/dl 中央値(四分位)	0.8 (0.6, 0.9)	0.7 (0.6, 0.9)	0.4
BUN, mg/dl 中央値(四分位)	14 (11, 19)	15 (11, 20)	0.008

2015/12/24

Takeshi Morimoto, MD, PhD, MPH

8

【スライド9】

腎機能の経過です。

膨大なデータがあり、まだ分析中なので、今日は一部の発表となりますが、全体ではあまり差はありませんでした。

『入院時に既に軽度の腎機能障害がある』患者さんにおいては介入前が621人、介入後が627人でした。クレアチニン値の最大変化というのは入院中の最も低い値と最も高い値の差ですが、それが大体それぞれ前後とも0.25程度で有意差はありませんでした。それから、入院時のクレアチニン値から入院中の最大のクレアチニン値の変化に関しても、ほぼ差はありませんでした。クレアチニン値の上昇という形で二元化した腎機能障害発生に関しても、軽度に腎機能障害のある患者さんでは有意差はありませんでした。逆に、『入院時に腎機能障害がない』患者さんにおいては、最大変化では有意差はありませんでしたが、入院時から入院中の最大のクレアチニン値の変化に関しては、介入前は上昇していたのですが、介入後には上昇を認めずに有意差があり、同じく二元化した腎機能障害発生に関しても、介入の前には50%の患者さんでは悪化する傾向があったのですけれども、この決断支援システムを導入した後、発生率が4%下がり、これも有意差が認められました。

この解釈についてですが、恐らく腎機能障害がある患者さんについては、担当医はそれを分かった上で投与量を最初から介入前でも減らしているのです、介入後にシステムで推奨薬剤をガイドしても差がないのですけれども、腎機能障害がない患者さ

スライド 9

結果—腎機能			
入院時に軽度腎機能障害あり	介入前 (N=621)	介入後 (N=627)	P value
Cr最大変化 中央値(四分位)	0.25 (0.06, 0.63)	0.26 (0.07, 0.62)	0.8
Cr入院後変化中央値(四分位)	0 (-0.07, 0.34)	0.02 (-0.09, 0.36)	0.9
腎機能障害の発生 N (%)	255 (46)	284 (50)	0.2
入院時に軽度腎機能障害なし	介入前 (N=2400)	介入後 (N=2415)	P value
Cr最大変化 中央値(四分位)	0.06 (0, 0.15)	0.06 (0, 0.14)	0.3
Cr入院後変化中央値(四分位)	0.02 (-0.01, 0.10)	0 (-0.03, 0.09)	0.0001
腎機能障害の発生 N (%)	977 (50)	918 (46)	0.01

2015/12/24

Takeshi Morimoto, MD, PhD, MPH

9

んにおいては、本当は高齢者などで若干Doseを変更しなければいけないのに変更できていなかったで介入前では悪化し、介入すると、推奨Doseで薬剤の用量調整が可能となり、腎機能悪化が防げたと考えています。

【スライド10】

下痢についてですが、入院中の下痢の発生患者さんは介入前後においてそれぞれ30%程度で差がなくて、延べ日数も差がありませんでした。患者当たりの下痢日数も0日から80日ということで差がありませんでした。下痢に関しては、アラートが出るからといって、特に介入前後で変化はありませんでした。

スライド 10

結果一下痢			
	介入前 (N=3203)	介入後 (N=3237)	P value
下痢の発生患者 n(%)	1051 (33)	1049 (32)	0.7
入院中の延べ下痢日数	6407	6202	
患者あたり中央値 (範囲)	0 (0 - 84)	0 (0 - 83)	0.97

【スライド11】

介入をするときには、当然ながら医療従事者がそういう介入が出てくることに対してストレスを感じて、他のエラーを引き起こすリスクも考えなければいけません。そこで医療従事者に対するインパクトも評価しました。横断研究の形で、その病院で診療を担当した167人中82人、約半分の医師から回答がありました。

その54%の医師が、介入後は自分が投与しようと思った用量と画面で出てくる推奨Doseで違いがあったそうです。ただし、場合によっては上書きをした、腎機能から外れているのだけど、医学的必要性で上書きするというのが4分の3の医師にありました。

抗菌薬の下痢アラートに関しては、23%の医師は下痢アラートをもとに抗菌薬を中止し、また別の23%の医師は抗菌薬変更という形で、それなりに半分近い医師は下痢のアラートがあることによって診療を変えていました。

ただし、どのくらい有効かということを知りますと、74%の医師は腎機能に基づいた推奨用量は便利だった。逆に、抗菌薬投与中の下痢アラートはあまりそうではなかったということでした。

スライド 11

医療従事者へのインパクト	
• 横断研究	– 82回答/167医師 (49%)
• 腎機能に応じた処方ガイド	– 54% (44/82)の医師が意図用量と推奨用量との違い – 77% (34/44)の医師は上書き経験 – 医学的必要性
• 抗菌薬投与患者における下痢アラート	– 23% (19/82)の医師は下痢アラートを元に抗菌薬を中止 – 23% (19/82)の医師は下痢アラートを元に抗菌薬を変更
• 情報共有システムは有効	• 74% 腎機能に基づいた推奨用量 • 44% 抗菌薬投与中の下痢アラート

【スライド12】

まとめです。

臨床決断支援システムは入院患者さんの腎機能については、もともと腎機能がよい人について悪化の程度が改善することが認められましたが、下痢の頻度には変化はありませんでした。医師の処方行動にも一定の変化がありました。医師はある程度、特に腎機能による推奨Doseの介入は下痢アラートよりも受け入れをしているように感じました。

腎機能の悪化を防ぐことで、他の有害事象も減るのではないかという仮説があります。なので、肝機能とか電解質の分析とか、他の薬剤性有害事象、抗菌薬の使用頻度やパターン、上書きの頻度などについても、今後分析をしていきたいと考えております。

それから、今後、新たな研究として、他の介入とか、こういう介入することの費用効果についても考えていきたいと思っています。

スライド 12

まとめ

- 臨床決断支援システム
 - 入院患者の腎機能悪化の程度が改善
 - 下痢の頻度は変化なし
 - 医師の処方行動には一定の変化
 - ある程度(腎機能>下痢アラート)の受け入れ
- 今後の解析
 - 他の指標の変化(例、肝機能・電解質 etc.)
 - 他の薬剤性有害事象
 - 抗菌薬の使用頻度やパターン
 - 上書きの頻度
- 今後の研究
 - 他の介入・費用効果

2015/12/24
Takeshi Morimoto, MD, PhD, MPH
12

スライド 13

謝辞

- ファイザーヘルスリサーチ振興財団
- JADE Study – Intervention Investigators
- 島根県立中央病院
 - 中山健吾 菊池清 中村嗣 平野榮作 園山智宏 伊藤日登美 伊藤洋子 妹尾千賀子 原恵 倉橋修一 斎藤太郎 八尾佳宏
- 兵庫医科大学
 - 作間未織 太田好紀 関進 大島居麻希子 上尾結子 青木美緒 岩元有加 佐藤千帆
- 臨床評価研究所
 - 山本香織 砂川愛 酒井美佳

2015/12/24
Takeshi Morimoto, MD, PhD, MPH
13

【スライド 13】

最後になりますが、本当にたくさんの援助をしていただきましたファイザーヘルスリサーチ振興財団の皆さまに心からお礼申し上げます。それから、多くの皆さんがJADE Study-InterventionのInvestigatorとして、この研究に参加していただきました。あらためて謝辞を申し上げます。ありがとうございました。

質疑応答

座長： 先生の、いわゆる決断システムというのは、画面にそういった表示を出して、医師の処方に対して一種の警告というか情報提供をするわけですね。おっしゃったように、腎機能の場合上書きされる医師が8割近くいる。やはり医師自身、自分の判断のほうを優先されるのはあり得ると思うのですが、こういったシステムの

有用性において、処方医自身が患者さんの症状に合わせて上書きされるケースというのは、先生はどのようにお考えでしょうか。

森本：一つは、特に抗菌薬なのですが、日本の承認された用量はもともと多くない。実は海外のガイドラインでは、特に抗菌薬の使い方に関しては、もっとたくさん使うのだけど、日本のルールでは少なめになる。この決断支援システムは日本の用法・用量に基づいたガイダンスとなるので、どうしても状況によってはやはり日本の用法・用量を超えたDoseにならざるを得ないことはあるので、それがその上書きだと思うのです。ただし、一定数は「おっと」と、用量を元に戻すということが起きています。今回のデータの解釈に関しては、上書きはそこそこあるのですけれども、これはこれで、医師にあらためて「今のあなたの考えているDoseについては根拠がありますか」ということをお尋ねしていることになり、状況によっては「おっと、気にしてなかった」という形で戻しているのも、上書きしても、しなくても、どちらでもいい介入になっているのではないかと考えています。

会場：私は薬剤師として、薬剤師のことが気になるのですが、数年前から薬剤師は病棟配置されているかと思います。こういう有害事象ですとか、処方されたときのことに、薬剤師の介入というのは今、どうなっているかというのを、お聞きしたいのですが。

森本：この研究チームに薬剤師さんの方にいっぱい入っていただいていて、実は薬剤師さんもサブ解析を今ちょうどやっている最中です。この自動的な決断支援システムによる介入以前には、薬剤師さんは上がってきたオーダーを見て、典型的な用量からのオーバーとかはもともとチェックされていました。そのサブ解析では、この決断支援システムにしたときに、実は薬剤師さんが以前からやっていたものでは漏れるようなものが一部出てきていて、それに対して有効であったという報告をいただいております。このシステムは、薬剤師さんたちと一緒に作ったので、今後とも薬剤師さんとも一緒にこのような仕事をしていきたいと思っておりますので、またご指導をお願いいたします。