

診療データベースを用いた薬剤の使用実態調査と 副作用の原因薬剤の検索

我々は現在診療データベースというものを作っておりまして、それを用いて色々な研究を行っております（スライド1）。今回お話しする内容は、一昨日まで神戸で開かれていました第17回医療情報学連合大会での発表の要旨と重複がございますことを、予めおことわり申し上げておきます。

経済研究機構



大阪大学大学院医学研究科
博士課程大学院生
(情報医学専攻)
岡田 武夫

私達の大阪大学付属病院ではオーダリングシステムが稼働しておりまして、病名であるとか内服薬の処方であるとか、あるいは検査結果等がホストコンピュータに蓄えられております。これをそのまま検索の対象とするには色々な面で制約が多くて、それを一度ワークステーション上のORACLEのデータベースに移し替えまして、これを閉鎖的なネットワーク上のクライアントのパソコンから検索して、この検索の結果を使って色々研究をしようという構成で、診療データベースを作っております（スライド2）。

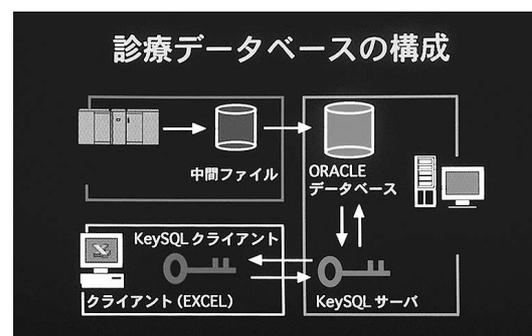
スライド1

診療データベースを用いた
薬剤の使用実態調査と
副作用の原因薬剤の検索

岡田武夫 松村泰志 桑田成規 岡本裕司 中村孝志
中野裕彦 武田 裕

大阪大学付属病院 医療情報部

スライド2



まずどのような患者さんにどのような薬が処方されているかということ进行调查してみました（スライド3）。これについては昨年医療情報学連合大会で発表しておりますが、昨年（1996年）4月に外来に来られた患者さん19,190人を対象として、高血圧をはじめとする様々な病名を持つ患者群を選び出しました。これを疾患群と呼ぶことにします。この疾患群と年齢・性別を一致させた疾患群の病名を持たない患者群、つまり病気でないという患者群を選びまして、これを非疾患群と呼ぶことにします。この疾患群と非疾患群で投与されている各薬剤の使用頻度を比較検討いたしました。

スライド3

対象・方法

- ・1996年4月に来院した外来患者19190人
- ・高血圧、糖尿病、高脂血症、狭心症、心不全の病名を持つ患者群（疾患群）
- ・疾患群と年齢、性別を一致させた疾患群の病名を持たない患者群（非疾患群）を選択
- ・疾患群と非疾患群で投与されている各薬剤の使用頻度を比較検討

まずこの疾患群と非疾患群でそれぞれ薬を飲んでいる人と飲んでいない人の人数がわかるわけで、スライド4のように縦の方に見まして、カイ2乗検定を行って比較する。それからある一つの薬が投与されている患者さんの中でその病名を持つ人持たない人、この全体を合わせた中でその病名を持たない人の割合が一定以下であると（この場合は0.3という数字を使っておりますけれども）そういう基準で分けてみました。

スライド4

薬剤選択の方法

	疾患群	非疾患群
投薬 (+)	a	b
投薬 (-)	c	d

$r = b / (a + b)$

カイ2乗検定 (危険率5%)

スライド5は高血圧という病名を持っている患者さんに投与されている薬剤です。薄い色の薬剤が高血圧に対して適用を持っている薬剤です。このように高血圧の治療薬以外の薬がたくさん処方されていることがわかります。スライド6が、先ほど申し上げました基準で選び出したもので、このようにほとんどが、高血圧の治療薬で占められるようになりました。

スライド5

高血圧患者に使用されている薬剤

薬品名	使用頻度
チブレン	11%
プラバスタチン	11%
ニフェジピン	10%
ファミチジン	9%
アスピリン	7%
アロプリノール	7%
アムロジピン	7%
ベネキサートベータデクス	6%
ブレドニゾロン	6%
総合感冒薬	6%
センナ	6%
酸化マグネシウム	6%
シンバスタチン	6%
フロセミド	6%
ロキソプロフェン	6%
ボビドンヨード外用	6%
エナラプリル	5%
胃粘膜保護剤	5%
ワルファリン	5%
テクロピジン	5%

スライド6

高血圧患者で選択された薬剤

薬品名	使用例数	使用頻度
ベナセプリル	19	1%*
シクロスポリン	19	1%
ミソリピン	16	1%
ベタキソロール	14	1%*
ボビドンロール	7	0%*
デモカプリル	54	3%*
シクロスポリン	29	1%
アムロジピン	120	7%*
イミダプリル	52	3%*
カルテオロール	10	1%*
ニルバジピン	88	5%*
テラプリル	26	1%*
ピソプロロール	24	1%*
シラザプリル	39	2%*
アムロジン	76	4%*
バルニジピン	53	3%*
ニブラジロール	15	1%*
ドキサソシン	22	1%*
マニジピン	81	4%*
カルベジロール	26	1%*
ニフェジピン	179	10%*
カプトプリル	11	1%*
エナラプリル	66	4%*
アザチオプリン	14	1%
ニフェジピン	41	2%*
エナラプリル	98	5%*
ニルバジピン	58	3%*
リシノプリル	52	3%*
ニトレンジピン	16	1%*
アロチノロール	23	1%*

スライド7は全く同じ手法を用いまして。狭心症、心不全という病名を持っている患者さんを選び出した結果です。薄い色で示しましたが、先ほどと同様に狭心症あるいは心不全という病気の治療薬としての認可がとれている薬です。それ以外には、例えば狭心症の場合ではアスピリンが30%以上の患者さんに投与されているとか、ワルファリンが例えば24%くらいの患者さんに投与されているとか、そういう結果が得られております。心不全の患者さんでは例えばカリウムのようなもの、それからメキシレチンのような抗不整脈薬が多く投与されているのがわかりました。

同じように白血球減少症、肝機能障害といった病名もありまして、こういう病名と関連の

ある薬剤というものを選び出してみたところ、スライド8のような結果が得られました。左が白血球減少症で選び出された薬なんですけれども、何故こういう結果が得られたのかということを考えるのですが、この*印の付いているものは抗生剤ですので、白血球減少症に対する感染症の予防的投与、あるいは逆に感染症に対し投与されて、その結果として白血球が下がりすぎたというようなことも考えられるかも知れません。

白血球減少症と薬剤の関連というものを見ようと思ひまして、薬と検査結果(この場合は白血球数ですけれども)の関連を見ました(スライド9)。対象としましたのは1995年9月から1996年4月まで。中途半端な時間なんですけれども、この間が処方歴と検査結果が合わせて検索出来る期間ということでこの期間を選んでおります。この間に受診された入院、外来の患者さんは合わせて59,707人いらっしゃいました。今回は単に白血球が低いということだけではなくて、白血球が下がるということを強調したいと思ひまして、白血球数が前後2回の検査の間で50%以上減少したという症例を選んでおります。それから血液疾患、あるいは悪性新生物で抗癌剤などが用いられる場合には、白血球数が極端に減ったり、あるいは乱高下する可能性がございますので、そういう疾患は除外しております。

まず白血球数の異常...この場合は50%以上下がったということですのでけれども、これが確認された時点で服用している薬剤のリストを作成いたします(スライド10)。それからその前の検査で白血球数が正常であることが確認された時点で、更にそれから1ヵ月さかのぼりまして薬剤のリストを作成しています。そしてこのリストの差分を取りますと、この差分の中に原因薬剤が含まれるのではないかと考えました。

白血球減少症の原因薬剤...これは最初にお話ししたのと全く同じ発想でして、白血球減少症の出現頻度が他の薬剤の投与症歴と比較して高いのではないかと考えまして、出現頻度を

スライド7

狭心症と心不全患者で選択された薬剤

薬品名	処方件数	処方頻度	薬品名	処方件数	処方頻度
フロセミド	17	2.5%	カリウム	45	19.5%
エトレチナート	10	1.5%	スピロノラクトン	26	11.3%
NTG外用	187	20.0%*	メキシレチン	23	10.0%
ISDN2	105	15.4%*	ST合剤	22	9.5%
二増性インスリン	29	3.4%	カリウム?	18	7.6%
ニコランジル	127	18.6%*	メチルジゴキシン	17	7.4%
ジゴキシン	50	7.3%	アムロロピル	17	7.4%
ジソピラミド	39	4.8%	メチルブレドニゾロン	15	6.5%
ジルチアゼム	63	9.2%*	インニアジド	15	6.5%
ISDN	229	33.5%*	タクロリムス	14	6.1%
NTG舌下錠	37	5.4%*	エタクリン酸	13	5.6%
ニセリトロール	12	1.8%	ビルジカニド	13	5.6%
プロカイナム	15	2.2%	ST合剤?	12	5.2%
リルマザホン	15	2.2%	ピロリン酸第二鉄	11	4.8%
アスピリン	215	31.4%	アンセミド	10	4.3%
ISMN	26	3.6%*	エナラプリル	25	10.8%
ISDN外用	46	6.7%*	ユビデカレノン	38	16.5%
エナラプリル	54	7.9%	スピロノラクトン?	17	7.4%
ワルファリン	163	23.8%	フロセミド	120	51.9%
鎮痛消炎剤外用	20	2.9%	セファクロム	13	5.6%
ニソルジピン	37	5.4%	フロセミド?	44	19.0%
ジルチアゼム?	80	11.7%*	ジゴキシン	41	17.7%
メキシレチン	42	6.1%	ワルファリン	79	34.2%
レバミピド	21	3.1%	チカロピジン	49	21.2%
プロプラノロール	24	3.5%*	スピロノラクトン?	38	16.5%
			エナラプリル?	37	16.0%
			メトプロロール	18	7.8%
			ジゴキシン	74	32.0%
			ソビクソン	16	6.9%

スライド8

白血球減少症・肝機能障害に投与されている薬剤

薬品名	処方件数	処方頻度	薬品名	処方件数	処方頻度
ユビデカレノン	30	34.9%	ソビクソン	16	6.0%
インニアジド	30	34.9%*	アムロロピル	14	5.3%
甘味料	22	25.6%	ヒタシシロ	12	4.5%
アムロロピル?	22	25.6%*	チオフロニド	9	3.4%
シクロスポリン	20	23.3%	スピロノラクトン	9	3.4%
クニメクス	19	22.1%*	ジゴキシン	17	6.4%
フルニゾール	18	20.9%*	ST合剤	16	6.0%
ST合剤?	12	14.0%*	消化器薬	46	18.1%
トリアゾラム	12	14.0%	メトプロロール	14	5.3%
アムロロピル?	12	14.0%	トキシフルリジン	14	5.3%
ST合剤?	40	46.5%*	腎臓病	14	5.3%
ワルファリン	13	15.1%	ISDN	32	12.1%
ファミゴジン	57	66.3%			
消化器薬	18	20.9%			
ロキソプロフェン	24	27.9%			
センナ?	16	18.6%			
ホドノンD外用	29	33.7%*			

スライド9

対 象

- ・ 1995年9月より1996年4月までの間に阪大病院に入院または外来受診した患者合計 59,707人
- ・ 前後2回の末梢血血液検査の間で白血球数が50%以上減少した症例を選択
- ・ 再生不良性貧血などの血液疾患、悪性新生物の症例を除外

調査しております（スライド11）。この出現頻度をカイ2乗検定を用いて比較いたしました。

このように定義しました白血球減少症は63例ございました（スライド12）。その63例の患者さんが飲んでおられた薬剤は、延べで459種類に上りました。そこでその白血球減少症の頻度をそれぞれ調査いたしまして、比較の対象としては整腸剤を選択しております。この整腸剤は940人に投与されておりまして、その中で白血球減少症例は8人、0.85%に見られております。

スライド13が、白血球減少症に投与されている薬剤を単純に服薬人数で並べたものですが、このような薬が投与されております。

スライド12

結 果

- 白血球減少症は63例
- 原因薬剤の候補は459種類
- それぞれの薬剤を処方された患者のうち白血球減少症例の頻度を調査
- 比較の対象としては整腸剤（薬剤コード237650）を選択
- 整腸剤は940人に投与され白血球減少症例は8人（頻度0.85%）

カイ2乗検定で検定した結果がスライド14です。この一番上の225400と233110の2つは抗生剤です。抗生剤ですので、これはひょっとしたら予防的な投与という可能性もあるかも知れません。

233830は利尿剤、231300はH2ブロッカーなんですけど、それぞれ散剤でして、同じ成分の錠剤が他にございます。この錠剤の方を合算いたしますと、白血球減少の頻度、およびそこから算出されますカイ2乗値も非常に低下いたしまして、これらの成分が白血球減少の原因とは考え難くなりました。

それから234810は免疫抑制剤でして、白血球減少というのが副作用の欄に記載がございます。この3例は実は後で調べましたところ、いずれも腎移植後の患者さんでした。

最後に218860は循環器用薬なんですけれども、これにつきましては能書などには白血球

スライド10

方 法 1

- 白血球数の異常が確認された時点で服用している薬剤のリストを作製
- 白血球数が正常であることが確認された時点から1ヶ月前に服用していた薬剤のリストを作製
- 前者のリストに含まれ、後者のリストに含まれない薬剤を原因薬剤の候補と見なす

スライド11

方 法 2

- 白血球減少症の原因薬剤はその投与症例での白血球減少症の出現頻度が他の薬剤の投与症例と比較して高い
- 各薬剤について薬剤ごとの白血球減少症の出現頻度を調査
- 白血球減少症の報告のない薬剤での白血球減少症の出現頻度とカイ2乗検定を用いて比較

スライド13

**白血球減少症に投与されている薬剤
(頻度順)**

薬剤コード	薬剤名称	服薬人数	総投与人数	頻度
231290	制酸剤	63	2889	2.5%
221350	緩下剤	57	2931	1.9%
225400	抗生剤	55	173	31.8%
231090	胃粘膜保護剤	51	3760	1.4%
218860	循環器用薬	49	323	15.2%
225380	抗生剤	47	220	21.4%
233110	抗生剤	46	116	39.7%
237430	緩下剤	44	1638	2.7%
232930	胃粘膜保護剤	43	3330	1.3%
221390	ステロイド	42	1449	2.9%

スライド14

カイ2乗検定による薬剤の選択

薬剤コード	総投与症例数	白血球減少例数	頻度	カイ2乗値
225400	173	8	4.6%	29.19 *
233830	198	7	3.5%	16.91 *
233110	116	5	4.3%	16.45 *
234810	107	3	2.8%	4.83 *
231300	116	3	2.6%	4.14 *
218860	323	6	1.9%	3.88 *
234820	125	3	2.4%	3.55
247160	296	5	1.7%	2.46
225380	220	4	1.8%	2.44
234680	235	4	1.7%	2.02

* p<0.05

減少という副作用の記載はございません。今回この6例につきまして、全部カルテとか病歴を当たりましたが、明らかに白血球減少という事実がございましたけれども、それが副作用であるという証拠はございませんでした。と言いますのが、薬を飲み続けていまして、あとで白血球数が元に戻ってきたりとか、あるいは白血球数は50%減少しているんですけども、下がって3,000くらいのところで止まっているとか、そういう状態ですので、いずれもが副作用として白血球減少を起こしたとは少し考え難い結果となっております。

まとめですけれども（スライド15）、白血球減少症の出現頻度を比較検討することで、先ほど申し上げたように関連が示唆される薬剤が抽出されました。しかしいずれの薬剤も原因薬剤と断定するにはいたりませんでした。しかしこのような形で候補を抽出することによって、対象とする症例を絞り込むことができますので、後の調査は非常にやりやすくなるのではないかと考えております。

スライド15

結 語

- ・各薬剤ごとの白血球減少症の出現頻度を比較検討することで、白血球減少症との関連が示唆される薬剤が抽出された
- ・しかし、いずれの薬剤も白血球減少症の原因薬剤と断定するには至らなかった
- ・原因薬剤の候補の抽出には有用であると考えられる

Q：ちょうど今月の初めに薬剤疫学会というのがありまして、私も診療データベースの中から薬剤の使用実態というのを解析してみるものの必要性を訴えたわけですが、先生のご発表もまさにそういう観点から行われていて、大変結構だと思いました。ただ中味について、前半の部分と後半の部分は関係があるんですか。ちょっとよく理解ができなかったんですが...

A：あまり関係が無いかも知れません。と言いますか...前半は実態の調査ということでやっております、その結果白血球減少症という病名と関連して、いくつか薬が出てまいりました。で、その白血球減少症に本当にこれが関係あるのかというのを解明しようかと思って、後半のお話しを始めたわけなんですけれども、その際、前半と後半で同じような手法でやっています。何をしているかというとは実は薬の使用頻度を調べまして、それを単純に比較しているだけなんです。ですから方法論として、同じ方法が使えるのではないかというふうにしてやってみたところ です。

Q：わかりました。いずれにしても私は使用実態というのをまずはっきりとつかまえることが、非常に大事だと思っておりまして、実は使用実態というのは感覚的な表現では語られるのですが、本当の意味で実際それがどういうふうに使われているのかということ、きちんとした形で出したデータというのは意外に無いんですね。この間の薬剤疫学会のときでも、例えば抗癌剤の使い方が日本とアメリカとでは非常に違うという話しは、データをもって癌センターの方が示されて、非常に感銘深かったわけですが、違うから良いとか悪いとかいうことを議論する前に、まず、一体どういう使われ方をしているかということ、各医療機関がきちんと把握して、それを医療機関ごとにある程度比較するというような努力をするということが、もっと必要ではないかと思っておりますので、そのことをちょっと申し上げたいと思いました。