

推定服薬歴DBによる薬剤性肝障害の抽出

寺本 圭^{*1} 武田 理宏^{*1} 村田 泰三^{*2} 島井 良重^{*1} 桑田 成規^{*3} 近藤 博史^{*4} 三原 直樹^{*1}
松村 泰志^{*1}

^{*1}大阪大学大学院医学系研究科医学専攻情報統合医学講座

^{*2}大阪大学医学部附属病院医療情報部 ^{*3}国立循環器病研究センター

^{*4}鳥取大学医学部附属病院医療情報部

Extracting method of drug-associated liver injury using estimated medication history database

Teramoto Kei^{*1} Takeda Toshihiro^{*1} Murata Taizo^{*2} Shimai Yoshie^{*1} Kuwata Shigeki^{*3}
Kondoh Hiroshi^{*4} Mihara Naoki^{*1} Matsumura Yasushi^{*1}

^{*1}Department of Medical Informatics, Graduated School of Medicine, Osaka University

^{*2}Division of Medical Informatics, Osaka University Hospital

^{*3}Department of Medical Informatics, National Cerebral and Cardiovascular Center

^{*4}Division of Medical Informatics, Tottori University Hospital

We developed a program to estimate the patient medication history composed of combined prescription order data by considering residual medicines which occur when the patient forgot to take medicines. The aim of this study was to detect frequency of drug-induced liver injury (DILI) by both start date and end date of the prescription which were given by the estimated medication history and ALT values from laboratory test data. DILI was identified by three criteria as follows: (1) ALT within 90 days of medication start date elevated more than twice as much as before medication and more than the upper normal limit (40). (2) ALT within 30 days of medication end date decreased to less than a half of peak ALT or under the upper normal limit. (3) ALT within 30 days before medication end date did not decrease to less than a quarter of peak ALT or under the upper normal limit. DILI were identified in 5.44% cases for ticlopidine hydrochloride, 3.17% for clopidogrel sulfate, 3.28% for aspirin, 4.39% for benzbromarone and 1.99% for methylcobalamin. The estimated medication history enabled us to more accurately identify the occurrence of adverse events and to calculate the frequency of DILI.

Keywords: prescription, medication history, Drug-associated liver injury, data warehouse

1. 背景

患者にとって深刻な副作用をもたらす薬剤性有害事象は、臨床試験では明らかにならず、薬剤市販後に発覚する場合がある¹⁾。薬剤性有害事象は、患者への身体的負担はもとより、診療に関わるコストの損失、更に製品の回収が必要になれば、医薬品関連企業にとっても経済的な損失は大きい²⁾。そのため、我が国では、臨床現場で投与された薬剤における有害事象は、副作用報告制度に基づき、医療者による、PMDAへの報告が義務付けられている。しかしながら、自発報告であるため、発現していても報告されない可能性があり、その信頼性については実在する臨床環境と乖離している可能性がある。

薬剤性有害事象は、「薬剤服薬前は発生せず」、「薬剤服薬開始後に発生し」、「薬剤服薬期間中は持続し」、「薬剤服薬終了後に改善」することで、診断することが可能である。このため、患者の服薬歴として薬剤服薬開始日と薬剤服薬終了日を把握することが、薬剤性有害事象の診断には重要である。

電子カルテには、薬剤情報と検体検査結果が登録されている。このため、肝機能障害など検体検査結果で捉えることが可能な有害事象は、電子カルテデータを用いて把握することが出来るはずである。しかし、電子カルテに格納される薬剤情報は、処方オーダー情報であり、処方機会ごとに生成されるため、服薬開始日や終了日は明確でない。このため、薬剤に関連する有害

事象の発生を網羅的に捉えることは非常に難しい。そこで、我々は過去の研究において、処方オーダーデータベース(DB)のレコードを基に、自動的に患者の服薬歴を推定し、服薬歴レコードとして生成するためのプログラム(推定服薬歴生成プログラム)を開発した³⁾。本プログラムは、連続する処方DBのレコードから処方期間の重複による残薬と、飲み忘れなどによる残薬を算出し、残薬の値に応じて不自然な服薬の空白期間を補正し、同一患者が同一薬剤を継続して服用した場合に1レコードとする。

薬剤性の有害事象としては、薬剤性肝障害(DILI)が、市販後の回収原因として最も多い副作用として知られている⁴⁾。本研究は、生成された服薬歴レコードと、肝機能の異常値の発生日を捕らえるための検体検査結果の採取日とALT値を用いることによって、「薬剤服薬開始後の肝機能異常の出現」と「薬剤服薬終了後の肝機能の回復」を捕らえ、これまで困難であった、薬剤ごとのDILIの発生率を求めることを可能としたので、ここに報告する。

2. 目的

診療機関で用いられる処方オーダーDBの処方レコードの歴から推定服薬歴のレコードを生成し、そのレコードによる服薬開始日と服薬終了日と、検体検査結果で与えられる採取日とALT値からDILIの発現を捕らえ、薬剤ごとのDILIの発生率を求めた。

3. 方法

最初に、DILIの発現を捕らえるための処方オーダーコードと検体検査結果のレコードの利用手法について述べる。

3.1 DILIを診断するためのデータ抽出フロー

DILIを診断するためのレコードを生成するために、処方オーダーと検体検査結果のDBのレコードを用いた。本項では、2つのDBを利用したDILI診断のためのデータ抽出フローについて述べる(図1)。

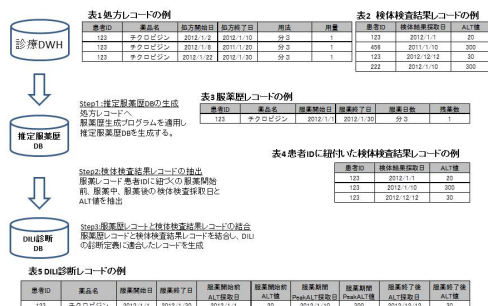


図1 DILI診断のためのデータ抽出フロー

抽出フローは、Step1～3による処理からなる。

Step1: 処方オーダーDBから検証対象の薬剤の処方レコード(図1内表1)を抽出し、該当レコードに服薬歴生成プログラムを適用することによって服薬歴レコードが生成される(図1内表3)。生成されたレコードは、患者ID、薬品名、服薬開始日、服薬終了日、服薬日数、残薬数のカラムで構成され推定服薬歴DBに格納される。

Step2: 検証対象薬剤の服薬歴レコードの患者IDに紐づく、服薬開始前、服薬期間中、服薬開始後の検体検査結果をDB(図1内表2)から抽出する。抽出した検体検査結果のレコードは、患者IDと検体検査結果採取日とALT値のカラムで構成される(図1内表4)。

Step3: 服薬歴レコードの服薬開始日、服薬終了日と検体検査結果レコードのALT採取日とALT値を用いDILIを診断するためのレコード(DILI診断レコード)を生成する。

DILI診断レコードは、「服薬開始前日、最も開始日に近いALT採取日とそのALT値」と「服薬開始後90日以内で最もALTが高い値とその採取日」、「服薬終了後30日以内で最もALTが低い値とその採取日」を用いる。DILI診断レコードは、服薬歴レコードに加え、服薬開始前ALT値、服薬開始前ALT値、服薬期間Peak ALT値、服薬終了後ALT採取日、服薬終了後ALT値で構成される(図1内表5)。本レコードに対し、後述するDILIの診断基準に一致するレコードがDILIの確定診断に用いられる。

る。

3.1.1 推定服薬歴生成プログラムの処理

Step1では、処方DBのレコードから服薬歴を推定可能とするレコードを生成するために、推定服薬歴生成プログラムを用いた。本プログラムの具体的な機能とその評価については、過去に本学会で報告しているため省略することとし、本項では処理フローのみ下記、(1)～(4)に示す⁵⁾。

- (1) 処方DBの同一患者同一薬剤のレコードを抽出
- (2) 連続する2つのレコードの処方期間が継続している、もしくは重複している場合、先の開始日を開始日、後の終了日を終了日として一つのレコードに結合
- (3) (2)で生じる重複期間の薬剤と、飲み忘れや検査などによる休薬で発生する薬剤を残薬として算出
- (4) 次の処方開始日までの空白期間が残薬を使用して結合可能かを判定し、可能な場合に結合

3.1.2 DILIの診断定義

国内におけるDILIの診断方法は、日本肝臓学会による、RUCAM/CIMOS方式を改良したDILI診断基準スコアリング方式が用いられている⁶⁾。このスコアリング方式では、「薬剤投与前」、「薬剤投与中」、「薬剤投与中止後」のALT値の変動や「好酸球増多」、薬剤以外の因子として「ウイルス性の肝障害の有無」などを除外条件として用い、スコアリングすることによって、DILIの可能性を「可能性が高い」「可能性あり」「可能性が低い」に分類する。

このように、DILIの診断確定には、多様な検体検査結果の値や診療データを用いられるが、DILIは突発的に発症するため、診断基準を満たす検体検査が十分に行われている可能性は少ない。

前段で述べたとおり、薬剤の有害事象の発生率は、薬剤によって千差万別であり、より多くの症例数が必要である。そこで、本研究では、「薬剤服薬開始前と比較した服薬開始後のALTの上昇」「薬剤服薬終了後のALTの減少」に焦点をあて、4項目からなる表1のDILI診断基準を用いた。

表1 DILIの診断基準

診断条件	DILI診断レコードを用いたALT値による診断条件
1 薬剤服薬開始後のALTの上昇	Peak ALT値 [*] ≥ N ^{**} and Peak ALT値 ≥ 服薬開始前ALT×2 服薬終了後ALT値 ^{***} < N
2 薬剤服薬終了後のALTの減少	服薬終了後ALT値 < Peak ALT値×0.5
除外条件	ALT値と手術記録を用いた診断除外条件
3 薬剤服薬中のALTの減少	服薬終了前ALT値 < Peak ALT値×0.25
4 術後のALT値の上昇	Peak ALT値採取日の14日以前～Peak ALT値採取日の期間内に手術記録がある場合

^{*}服薬開始後の観察期間内に最もALT値が上昇した値(4.3.1を参照)

^{**}ALTの標準値の上限値4.0

^{***}服薬終了日から服薬終了後30日以内の最もALT値の低い値(4.3.2を参照)

^{****}手術記録は医事システムにおいてKコードを付与された患者を対象

1. 薬剤服薬開始後のALT値の上昇

DILIは、薬剤服薬前には発現せず、服薬期間中のALT値の上昇によって診断が可能となる[7]。本研究では、DILI発症日までのALT値

の観察期間は、服薬開始日から90日以内とし、期間内に最もALT値が高くなった値をPeak ALT値と定義した。また、服薬期間が短い薬剤が、服薬終了後にALTの上昇が発生する可能性を考慮し、服薬期間が60日に満たない場合は、服薬開始から服薬終了後30日以内のALT値を観察期間とした。

I)服薬期間が90日以上の場合

服薬開始日～服薬開始後90日以内の期間中のALT値が服薬前と比較して2倍以上かつ、標準値以上

II)服薬期間が60日未満の場合

服薬開始日～服薬終了後30日以内の期間中のALT値が服薬前と比較して2倍以上かつ、標準値以上

2. 薬剤服薬終了後のALT値の減少

DILIは、起因薬剤の服薬終了後のALT値の減少により診断が可能となる[8]。服薬終了後30日以内のALT値の値と、服薬期間中のPeak ALT値との差が50%以下に減少、または正常値に回復した場合、DILIの診断条件に適合するものとした。

I)服薬終了日前にPeak ALT値が発生した場合

薬剤服薬終了日から服薬終了後30日以内のALT値が、Peak ALT値の50%以下、または、薬剤服薬終了後30日以内のALT値が正常値以下に減少

II)服薬終了日後にPeak ALT値が発生した場合

Peak ALT値発生日から薬剤服薬終了日後30日以内のALT値が、Peak ALT値の50%以下、または、薬剤服薬終了後30日以内のALT値が正常値以下に減少

3. 薬剤服薬中のALT値の減少(除外条件)

DILIによるALT値の上昇は、起因薬剤の服薬期間中は持続される。従って、薬剤服薬期間中にALT値が著しく減少した場合は、検証対象薬剤は起因薬剤として除外する必要がある。そこで、下記に示す除外条件をDILIの診断に適用した。

I)服薬終了日30日以前から服薬終了日の間で、該当期間のALT値がPeak ALT値の1/4以下に減少した場合

4. 手術後ALT値の上昇(除外条件)

ALT値は、手術による影響で肝機能が上昇する場合がある。そこで、DILI診断日14日以前から、DILI診断日まで手術を実施した患者は、DILIの診断条件から除外した。手術の歴は、医事システムのDBから抽出した。

3.2 対象とした被験者のデータ

DILIを診断するためのデータを生成するために、大阪大学医学部附属病院(以下、阪大病院)のDWHを用いた。対象とした被験者のデータの取得期間は、処方オーダーDBに格納された2001年4月1日から2013年3月末日までの入院・外来患者全の患者(症例数

1,028,852)とした。該当患者の処方レコード数は、20,447,443で、検体検査結果のレコード数は、3,836,434であった。

3.2.1 検証対象薬剤

検証対象とした薬剤は、チクロピジン、クロピドグレル、アスピリン、ベンズプロマロン、メコバラミンとした。検証対象薬剤の患者数はそれぞれ2,792例、2,462例、11,951例、1,322例、1,6367例であり、処方レコード数は、70,562、28,226、240,991、31,231、190,670であった。

3.3 実験環境

処方レコードから服薬歴レコードを生成するための、「服薬歴生成プログラム」はMicrosoft Visual Basic for Application 7.0を用い開発した。Step1～3で用いられる推定服薬歴DBとDILI診断DBの生成処理には、Microsoft SQLserver2012を用いた。

4. 結果

本法により生成された推定服薬歴DBとDILI診断DBの分析結果について述べる。

4.1 推定服薬歴DBの生成結果

生成された推定服薬歴のレコード数は、チクロピジン、クロピドグレル、アスピリン、ベンズプロマロン、メコバラミンにおいて、それぞれ、4,430(処方レコードと比較して93%減)、3,126(88%減)、16,456(93%減)、2,801(91%減)、28,877(84%減)であった。

4.2 ALT値の検査率

服薬歴レコードの服薬期間における「薬剤服薬前」、「薬剤服薬開始後90日以内」、「薬剤服薬後30日以内」の全ての観察期間のALT値の採取率は、チクロピジン、クロピドグレル、アスピリン、ベンズプロマロン、メコバラミンにおいて、それぞれ34.99%、30.42%、24.42%、36.08%、20.12%であった。

4.3 DILIの診断DBによるDILI発生率

DILI診断のレコードによる薬剤と重篤度別のDILIの発生率を表3に示す。DILIの重篤度は、服薬期間Peak ALT値を用い($\geq 1.0 \sim 2.0 \times N$)を軽度、($\geq 2.0 \sim 5.0 \times N$)を中等度、($\geq 5.0 \times N$)を重度として分類した。

表2 検証対象薬剤ごとのDILI発生患者数

薬剤名	患者数		重篤度(症例数)			
	処方患者*	検査あり患者**	軽度	中等度	高度	合計
チクロピジン	2,792	977	71	53	28	152
クロピドグレル	2,462	749	41	22	15	78
アスピリン	11,951	2,897	214	121	57	392
ベンズプロマロン	1,322	477	33	22	3	58
メコバラミン	16,367	3,293	169	97	59	325

*検証対象薬剤の服薬歴をもつ患者

**「薬剤服薬前」「薬剤服薬開始日90日以内」「薬剤服薬終了日から薬剤服薬終了後30日以内」にALT値の検査結果をもつ患者

表3 検証対象薬剤ごとのDILI発生患者

薬剤名	重篤度ごとのDILI発生率(%)			
	軽度	中度	高度	合計
チクロピジン	2.54~7.27	1.90~5.42	1.00~2.87	5.44~15.56
クロピドグレル	1.67~5.47	0.89~2.94	0.61~2.00	3.17~10.41
アスピリン	1.79~7.39	1.01~4.18	0.48~1.97	3.28~13.53
ベンズプロマロン	2.50~6.92	1.66~4.61	0.23~0.63	4.39~12.16
メコバラミン	1.03~5.13	0.59~2.95	0.36~1.79	1.99~9.87

* (重篤度ごとの症例数/処方患者 ~ 重篤度ごとの症例数/検査あり患者)

表2には、「処方患者」として、検証薬剤ごとの処方対象患者数と、「ALT値検査あり患者」として、ALT値の採取がDILI診断期間内に実施されている患者の数、右側には、重篤度で分類されたDILIの症例数を示す。DILIの発生率については、処方対象患者を母数としたものを最小発生率、ALT検査対象患者を母数としたものを最大発生率として計算し、表3に示した。薬剤ごとの合計によるDILIの発生率を評価するとチクロピジン(6.88~19.65%)が最も高く、処方対象患者を母数とした場合、メコバラミン(2.52~12.51%)、ALT検査対象患者を母数とした場合、クロピドグレル(3.49~11.48%)が最も低いという結果であった。

5. 考察

薬剤による有害事象の発生は、服薬状況と有害事象の発生状況が関連することが診断基準となる。これまでの電子カルテデータを用いた、薬剤の有害事象の検証は、処方オーダーと検体検査結果を用いていた。しかし、処方オーダーは処方機会ごとのレコードとなるため、特に服薬終了日の把握が難しく、服薬終了後に検査データが改善することを見ることは容易でなかった。本研究は、処方オーダーデータを直接解析に用いるのではなく、有害事象の検証に適した服薬歴への変換を行った。服薬歴データベースを用いることで、研究者は容易に服薬状況と有害事象発生状況に関連付けることが出来る。さらに、服薬歴データベースを用いることで、薬剤による有害事象発生の網羅的解析が可能となる。検体検査結果は、薬剤による有害事象の発生をみる目的以外で行われることが多い。このため、服薬開始前、服薬中、服薬終了後に全て検体検査を行っている患者数は限られる。本研究では、より正確に薬剤有害事象の発生を捉えるため、全てのタイミングでALTの測定を行っている患者に対して有害事象の発生を見た。有害事象の発生率については、分母を服薬患者数とするか、服薬かつ全てのタイミングでALTを測定した患者数とするかで、大きく異なる。一般的に有害事象の発生が低いと考えられている薬剤については、検体検査の測定の頻度が少なく、有害事象の発生が予見される薬剤については検体検査をこまめに行うと考えられる。このため、どちらを分母にする方が正しいかは、薬剤の特性ごとに異なることとなる。そこで、本研究では、処方対象患者を母数としたものを最小発

生率、ALT検査対象患者を母数としたものを最大発生率として、発生率に幅を持たせて捉えることとした。

チクロピジンは肝機能障害に対して、大きく注意喚起がなされており、その投薬には頻回な肝機能検査が義務付けられている。このため、少しでも肝機能異常が発生した時点で投薬は中止されることとなり、チクロピジンと比較されるクロピドグレルに対し、重篤度が高度となる患者割合が少なく見積もられている可能性がある。このように、薬剤の特性により、重症度が変化する可能性があることも考えてデータを見る必要がある。

本研究では、肝機能障害を起こしにくい薬剤としてメコバラミンを用いた。しかし、メコバラミンに対しても2.52~12.51%の割合で有害事象の発生が疑われた。メコバラミンはビタミンB12で、薬剤でなくとも生体内に取り込まれる成分であるため、肝機能障害を起こすとは考えにくい。本研究では併用薬の影響を検討したが、メコバラミンと同じタイミングで処方を開始、終了している併用薬が多く、責任薬剤の同定が出来なかった。また、本研究では薬剤の服薬状況に関連した検査データを見ることで、たとえウイルス性肝炎患者であっても、薬剤性肝障害の発生をみることができると想定し、薬剤性肝炎患者の除外等を行っていない。メコバラミンに対しても高い値が出たことは、これらの検証も必要であることを示唆している。

一方、本研究では薬剤性肝障害を起こしやすいと考えられている薬剤が、発生率が高い傾向を示した。この事は、本研究がある程度の精度で有害事象の発生を捉えていることを示唆している。今後、対象患者の絞り込みや併用薬の検証を進めていくことで、より正確な有害事象発生率を求めることが可能である。

参考文献

- [1] 大島 康雄. Evidence-based Medicine (EBM) 有害事象と医薬品の因果関係評価について. 日本内科学会雑誌 2011; 100 8:2323-2333.
- [2] 津谷喜一郎. 市場撤退した医薬品 副作用の諸相. ファルマシア 2007; 43 11:1097-1102.
- [3] 寺本圭, 桑田成規, 武田理宏, 村田泰三, 真鍋史朗, 三原直樹, 近藤博史, 松村泰志. 処方データベースからの推定服薬歴データベースの生成. 医療情報学 2012; 32:882-885.
- [4] 須藤チエ, 前川京子, 瀬川勝智, 花谷忠昭, 佐井君江, 斎藤嘉朗. 医薬品副作用症例報告からみる薬物性肝障害の最近の動向. Bull. Natl. Inst. Health Sci., 2012; 130:66-70.
- [5] 寺本圭, 桑田成規, 武田理宏, 村田泰三, 真鍋史朗, 三原直樹, 近藤博史, 松村泰. 推定服薬歴データベースの生成. 第17回日本医療情報学会春期学術大会プログラム・抄録集 2013; 60-61.
- [6] Suzuki A, Andrade RJ, Bjornsson E, et al. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in Vigibase. Drug Saf 2010; 33: 503-522.
- [7] Watkins PB, Seligman PJ, Pears JS, Avigan MI, Senior JR. Using controlled clinical trials to learn more about acute drug-induced liver injury. Hepatology 2008; 48: 1680-1689.
- [8] Hanatani T(1), Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. pharmacoepidemiol Drug Saf 2014; 9:984-8.