

抗がん剤における薬剤性間質性肺炎発生率の網羅的評価

島井良重^{*1} 武田理宏^{*1} 真鍋史朗^{*1} 寺本圭^{*1} 三原直樹^{*1} 白鳥義宗^{*2} 松村泰志^{*1}

^{*1}大阪大学大学院医学系研究科 ^{*2}名古屋大学医学部附属病院メディカルITセンター

Screening of Anti-Cancer Drug for detecting drug-induced interstitial pneumonia

Shimai Yoshie^{*1} Takeda Toshihiro^{*1} Manabe Shiro^{*1} Teramoto Kei^{*1} Mihara Naoki^{*1}
Shiratori Yoshimune^{*2} Matsumura Yasushi^{*1}

^{*1}Osaka University Graduate School of Medicine

^{*2}Nagoya University Hospital Medical IT Center

Drug-induced interstitial pneumonia (DIP) is one of the serious adverse drug events potentially terminated in death. Most of DIP is caused by Anti-Cancer Drug. Information regarding the risk of adverse events for each medicine is important for clinical practice. The safety of medicines is evaluated in clinical trials before the drugs are introduced into the market. However, because the number of subjects in clinical trials is limited, information regarding adverse events generated in clinical trials may be inadequate. Therefore, post-market pharmacovigilance is required for drug safety in real world. Interstitial pneumonia (IP) is mainly diagnosed by chest CT. Chest X-ray, KL-6 and SP-D are useful as adjuncts to the diagnosis. In our previous research, we developed a method that detects the occurrence of IP by using accumulated data in a hospital information system and devised a method to detect DIP from timing of administration of drug and occurrence or remission of IP. In this study, we applied these methods and evaluated all drugs of the Anti-Cancer Drug. We used the text data of chest CT and chest X-ray(only Osaka University Medial Hospital) reports and data of the KL-6 and SP-D levels contained in two clinical data warehouses of Osaka University Medial Hospital and Nagoya University Hospital from April 1, 2012 to June 31, 2014. We detected the start date of IP by the method, and selected candidate drugs causing IP by the data of timing of administration of drug. Finally we calculated the rate of DIP by Anti-Cancer Drug. Anti-Cancer Drugs causing IP and rates of the patients were Everolimus(12.7%), Bleomycin Hydrochloride(3.9%) and Dacarbazine(3.8%). The rate of patients who suffered from Gefitinib causing IP was 1.5%, which was not a very high rate. It can be said that by using this method we could detect the occurrence of DIP from accumulated data in a hospital information system and identify high risk drugs.

Keywords: adverse drug event, interstitial pneumonia, natural language processing

1. はじめに

処方や注射などには、様々な有害事象が発生する。このため、薬剤性の有害事象を適切に把握することが重要である。近年、電子カルテの導入により、診療データはDWHに蓄積され、診療データの2次利用が期待されている¹⁾。特に、薬剤の安全性評価の重要性は高く、その応用が期待されており^{2,3)}、先行研究では、電子カルテに蓄積されている検査データや処方データを利用し、長期入院患者における薬剤性の有害事象を特定する研究や鎮痛剤の過剰投与による障害を検出する研究、薬剤性肝障害を特定する研究などがなされている^{4,5)}。

我々は、電子カルテデータを利用した薬剤性の有害事象を推測することが可能な臨床研究支援データベースの構築を試みている。我々が行った先行研究では、血液検査結果を重症度によるGradeに変換し、そのGrade変化を捉える事により有害事象の検出が可能であった⁶⁾。しかし、薬剤性の有害事象を捉えるためのデータは、血液検査などの数値データにとどまらず、発熱や呼吸困難など電子カルテ上にフリーテキストで記載されているデータも存在する。

薬剤性間質性肺炎は重篤な副作用の1つであり、死の転帰をとるものもある。抗がん剤には薬剤性間質性肺炎を発生するものが多く、そのリスクを評価した上で薬剤を選択する必要がある。薬剤性間質性肺炎のリスク

は、それぞれの薬の治験の際に求められる。しかし、治験では、効果の評価が重視されるために、対象患者が絞られ、患者数も限定されることに問題がある。本来の薬剤のリスクは、現実の医療の中で評価しなければならない。そこで、病院情報システムに蓄積されているデータから、各抗がん剤の間質性肺炎の発生率の算出を試みた。間質性肺炎の確定診断は胸部CTが用いられ、胸部X線、SP-D、KL-6が診断の補助に用いられる。CT、単純X線レポートを解析し間質性肺炎の発生を捉える方法、指定した薬剤がその間質性肺炎の原因薬剤であるか否かを評価する方法について既に報告した⁷⁾。本研究では、この方法を応用し、2施設の医療機関で、抗がん剤全薬剤を同時に評価する方法を開発し、高リスク薬の特定を試みたので報告する。

2. 方法

2012年4月から2014年6月の大阪大学医学部附属病院(以下、阪大病院)と名古屋大学医学部附属病院(以下、名大病院)のEFファイルの注射、処方、DWHの検体検査結果(SP-D、KL-6)を利用した。内服薬は非投与期間が30日以内であれば結合し、処方開始日と終了日を求めた。放射線レポートについては、阪大病院では、DWHの放射線レポートテーブルから、胸部CT、胸部単純Xpのレポートを抽出した。名大病院では、放射線レポートシステムから胸部CTのレポートを抽出した。胸部単純Xpのレポートは存在しないため、

抽出しなかった。

2.1 間質性肺炎の抽出方法

既報の方法を一部修正して用いた⁷⁾。2011年1月から2013年12月までの3年間に阪大病院に蓄積されている胸部CTの画像とレポートをランダムに抽出し、その胸部CT画像から放射線診断専門医が間質性肺炎と診断した400例と、間質性肺炎を否定した400例のうち各300例を学習データ、各100例を検証データとした。

学習データを用いて、胸部CTの読影所見から以下の方法でキーワードを抽出した。学習レポート600例のうち10例以上に出現し、肺に関連するキーワードを対象とした。この時、「UIP(通常型間質性肺炎)」、「AIP(急性間質性肺炎)」などの略語、詳細語、「すりガラス」、「すりガラス」などの同義語を同じキーワードとして処理した。また、「指摘できない」、「認められない」などの否定語がキーワードの後ろ近傍にある場合は、このキーワードは出現していないものとして処理した。「肝嚢胞」のキーワード「嚢胞」に係る「肝」や、「大動脈石灰化」のキーワード「石灰化」に係る「大動脈」などの、キーワードに係る肺に関連しない係り語がキーワードの近傍にある場合は、このキーワードは出現していないものとして処理した。一方、間質性肺炎に対して否定語がある場合は、陰性所見として処理した。

それぞれのキーワードの間質性肺炎群、非間質性肺炎群のそれぞれのレポートの中での出現頻度を調べ、各キーワードの陽性尤度比を求めた。CTレポートで間質性肺炎の診断がない、または、否定する表現がある場合は、陰性尤度比を求め、その後の処理に利用した。胸部CTの間質性肺炎診断のキーワードと尤度比を表1に示す。胸部CTの1レポート内に出現するキーワードの尤度比を積算し、そのレポートの間質性肺炎の診断の確信度を示す指標とした。この指標の閾値を変えてROC曲線を描き、感度が1、特異度-1が0となるポイントからの距離が最短となる1.83を閾値とした。この閾値での感度は0.95、特異度は0.98であった。

診断が確定した胸部CTの撮影日から3か月以内に実施した胸部単純Xpについて、胸部CTの読影所見と同様の処理を行い、キーワードを抽出し、それぞれの陽性尤度比を求めた(表2)。1読影レポート内に出現するキーワードで積算してその所見の確信度の指標とした。ROC曲線を描き、感度が1、特異度-1が0となるポイントからの距離が最短となる1.00を閾値とした。この閾値での感度は0.81、特異度は1.00であった。診断が確定した胸部CTの撮影日から3か月以内に実施したKL-6、SP-Dについて、それぞれの正常値を超える場合を陽性とし、陽性尤度比、陰性尤度比を求めた。KL-6の陽性尤度比は3.84、陰性尤度比は0.4であった。SP-Dの陽性尤度比は2.1、陰性尤度比は0.45であった。

間質性肺炎の確定診断が胸部CTの読影所見でされることから、対象患者の胸部CTの読影所見について、間質性肺炎の自動判定処理を行った。各症例で対象期間について複数の胸部CTが実施されている場合は、過去から検索し最初に閾値を超えた時点をDetectDateとし、この日に間質性肺炎が確定診断されたこととした。

補助的診断検査の結果を利用し、DetectDateから遡って最初に間質性肺炎が疑われた日の検出を試み

た。DetectDateから遡り60日の間に実施された検査結果の尤度比を積算し、この期間の間質性肺炎の確信度を求めた。30日をオーバラップさせて対象期間を超えない範囲で過去に30日ずつ遡って処理を行った。即ち、症例について、DetectDate - (30 * n + 30)からDetectDate - (30 * n - 29) (初回をn=1とし、繰り返す毎に1繰り上がる)の間の検査の尤度比を積算し、その真ん中の日、即ちDetectDate - 30 * nにおける間質性肺炎の確信度とした。この値が1.5以上の時Positive、0.5以下の時Negative、0.5~1.5の時NDとした。

表1 胸部CTの間質性肺炎診断のキーワードと尤度比

キーワード	出現頻度		総計	陽性尤度比	陰性尤度比
	間質性肺炎なし (300件)	間質性肺炎あり (300件)			
蜂窩	0.1	74	74	740.00	1.00
膠原病	0.1	14	14	140.00	1.00
間質性肺炎	5	281	286	56.20	0.06
牽引性気管支拡張	3	140	143	46.67	1.00
網状	8	229	237	28.63	1.00
びまん性	13	232	245	17.85	1.00
反応性	11	35	46	3.18	1.00
収縮性変化	6	17	23	2.83	1.00
すりガラス	113	287	400	2.54	1.00
嚢胞	23	44	67	1.91	1.00
吸気	8	12	20	1.50	1.00
感染	14	16	30	1.14	1.00
線状	71	80	151	1.13	1.00
石灰化	52	57	109	1.10	1.00
均等	27	29	56	1.07	1.00
リンパ節	33	35	68	1.06	1.00
浸潤	21	22	43	1.05	1.00
気腫	53	52	105	0.98	1.00
腫大	28	27	55	0.96	1.00
結節	165	99	264	0.60	1.00
索状	81	48	129	0.59	1.00
結核	19	11	30	0.58	1.00
炎症	180	90	270	0.50	1.00
不均一	11	5	16	0.45	1.00
癌	59	23	82	0.39	1.00
肥厚	59	23	82	0.39	1.00
粒状	46	16	62	0.35	1.00
空洞	9	3	12	0.33	1.00
肺水腫	12	4	16	0.33	1.00
腫瘤	51	15	66	0.29	1.00
転移	41	7	48	0.17	1.00
腫瘍	13	2	15	0.15	1.00
無気肺	49	4	53	0.08	1.00

表2 胸部単純Xpの間質性肺炎診断のキーワードと尤度比

キーワード	出現頻度		総計	陽性尤度比	陰性尤度比
	間質性肺炎				
	なし (133件)	あり (221件)			
網状	6	116	122	22.19	1.00
間質性肺炎	6	94	100	17.98	1.00
びまん性	1	11	12	12.63	1.00
すりガラス	32	147	179	5.27	1.00
吸気	5	8	13	1.84	1.00
粒状	13	19	32	1.68	1.00
線状	34	31	65	1.05	1.00
軽度鈍化	6	5	11	0.96	1.00
透過性	14	11	25	0.90	1.00
術後	25	17	42	0.78	1.00
肥厚	40	27	67	0.77	1.00
石灰化	10	6	16	0.69	1.00
結節	42	24	66	0.66	1.00
胸水	33	16	49	0.56	1.00
炎症後変化	46	22	68	0.55	1.00
無気肺	11	5	16	0.52	1.00
転移	10	3	13	0.34	1.00

2.2 間質性肺炎の原因候補薬剤の抽出

上記の処理により、胸部CTで間質性肺炎が確定されたから30日毎遡って評価され、間質性肺炎が最初に疑われた日が検出できる。当初Negative、またはNDであった所見が、ある日よりPositiveとなり、最終的に間質性肺炎と確定診断される様子が検出できることとなる。

そこで、最初にPositiveとなった日より前に開始され、後に終了している(または処理日に継続している)内服薬、または放射線治療を原因候補治療とした。注射薬については、最初にPositiveとなった日より前60日の間に投与された薬剤を原因候補薬剤とした。

3. 結果

阪大病院、名大病院それぞれについて、分析対象となった症例数、抗がん剤の種類は、阪大病院(対象患者数:4210人、注射薬:64種、内服薬:43種)、名大病院(対象患者数:5054人、注射薬:57種、内服薬:32種)であった。

阪大病院、名大病院で使用された抗がん剤全てについて有害事象発生率を求めた。しかし、総投与数が少ない場合には信頼性が低い。阪大病院と名大病院の投与数の総計が50以上の薬剤についての結果を採用し、有害事象発生率の上位15薬剤の結果を表に示した(表3-5)。阪大病院について、有害事象発生率が最も高かったのは、エベロリムス16.7%であった。名大病院について、有害事象発生率が最も高かったのはプレオマイシン塩酸塩8.3%であった。2施設を統合した結果、有害事象発生率が最も高かったのは、エベロリムス12.7%、続いて、プレオマイシン塩酸塩3.9%、ダカルバジン3.8%であった。

表3 各薬剤の有害事象発生率(阪大病院)

薬剤名	薬剤投与患者数	有害事象発生率		
		発生患者数	発生率(%)	
エベロリムス	内服	36	6	16.67
ビラルビシン	注射	52	2	3.85
ニムスチン塩酸塩	注射	28	1	3.57
ダカルバジン	注射	29	1	3.45
レナリドミド水和物	内服	33	1	3.03
メトレキサート	内服	68	2	2.94
リツキシマブ(遺伝子組換え)	注射	210	6	2.86
エトボシド	内服	38	1	2.63
ピンクリスチン硫酸塩	注射	163	4	2.45
ペバシズマブ(遺伝子組換え)	注射	155	3	1.94
カベシタピン	内服	166	3	1.81
トラスツズマブ(遺伝子組換え)	注射	167	3	1.80
シクロホスファミド水和物	内服	59	1	1.69
エルロチニブ塩酸塩	内服	59	1	1.69
ゲムシタピン塩酸塩	注射	385	5	1.30

表4 各薬剤の有害事象発生率(名大病院)

薬剤名	薬剤投与患者数	有害事象発生率		
		発生患者数	発生率(%)	
プレオマイシン塩酸塩	注射	24	2	8.33
ピンラスチン硫酸塩	注射	36	2	5.56
エベロリムス	内服	19	1	5.26
シクロホスファミド水和物	内服	38	2	5.26
ダカルバジン	注射	51	2	3.92
ゲフィチニブ	内服	43	1	2.33
エルロチニブ塩酸塩	内服	45	1	2.22
トレミフェンクエン酸塩	内服	47	1	2.13
フルダラビリン酸エステル	注射	47	1	2.13
ペトレキサドナトリウム水和物	注射	108	2	1.85
セツキシマブ(遺伝子組換え)	注射	62	1	1.61
ネダプラテン	注射	84	1	1.19
ビラルビシン酒石酸塩	注射	88	1	1.14
ドキソルビシン塩酸塩	注射	275	2	0.73
ゲムシタピン塩酸塩	注射	420	3	0.71

表5 各薬剤の有害事象発生率(阪大・名大病院)

薬剤名	薬剤投与患者数	統合		
		有害事象発生患者数	有害事象発生率(%)	
エベロリムス	内服	55	7	12.73
プレオマイシン塩酸塩	注射	51	2	3.92
ダカルバジン	注射	80	3	3.75
シクロホスファミド水和物	内服	97	3	3.09
ピンラスチン硫酸塩	注射	65	2	3.08
レナリドミド水和物	内服	50	1	2.00
エルロチニブ塩酸塩	内服	104	2	1.92
エトボシド	内服	60	1	1.67
メトレキサート	内服	122	2	1.64
ニムスチン塩酸塩	注射	66	1	1.52
リツキシマブ(遺伝子組換え)	注射	405	6	1.48
ゲフィチニブ	内服	68	1	1.47
トレミフェンクエン酸塩	内服	74	1	1.35
ビラルビシン	注射	158	2	1.27
ペトレキサドナトリウム水和物	注射	159	2	1.26

4. 考察

阪大病院、名大病院の病院情報システムに蓄積されたデータを用いて、間質性肺炎の有害事象をプログラム処理で捉え、抗がん剤投与とのタイミングから原因候補薬剤を検出し、それぞれの薬剤における有害事象発生率を求め、高リスク薬剤を特定した。阪大病院と名大病院は、都市にある大学病院であり、抗がん剤治療においても類似している。抗がん剤投与

患者数は、名大病院がやや多く、投与した抗がん剤の種類は阪大がやや多い。一症例当たりの抗がん剤投与数は阪大がやや多いとの結果であった。

アフィニートール(エペロリムス)の添付文書によると、間質性肺疾患の有害事象が15.0%起こり、間質性肺疾患(肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む)があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うことと記載されている。本結果では、薬剤性間質性肺炎の発生頻度は12.7%と推定され、添付文書の値より詳細な情報となった。

当初我々が高い有害事象の発生率になるであろうと予想していたゲフィチニブの間質性肺炎の発生率は1.5%であり、本研究では、他の薬剤と比較し特別に高率ということにはなかった。イレツサ(ゲフィチニブ)の添付文書では、間質性肺炎1~10%未満と記載されている。本結果と比較しても高率ということにはなかった。

本研究では、2施設において、薬剤性間質性肺炎の発生を検出することができた。今後、他の薬剤についても解析し、他施設のデータを含めて解析するなど、解析の範囲を広げられる可能性があり検証していく予定である。また、本法を用いることにより、発疹や消化器症状などの数値データでは捉えられない有害事象の発生の検出にも適用できる可能性がある。このため、他の有害事象についても検討していく予定である。

参考文献

- [1] 山本 尚功, 木村 友美, 松下 泰之, 兼山 達也, 松井 慶太, 浦田 惇子, 吉永 卓成, 鍵村 達夫. EHRの二次利用への製薬業界の期待. 医療情報学連合大会論文集2008;28:407-411.
- [2] Linder JA, Haas JS, Iyer A, Labuzetta MA, Ibara M, Celeste M, Getty G, Bates DW. Secondary use of electronic health record data: spontaneous triggered adverse drug event reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, John Wiley & Sons, Ltd.,2010:1211-1215.
- [3] Brian L. Strom. Overview of Automated Databases in Pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology*, Fifth Edition 2005:158-182.
- [4] Bates DWE, R.S., Murff, H.J., Stetson, P.D., Pizziferri, L., and Hripesak, G. Detecting adverse events using information technology. *J. Am. Med. Inf. Assoc.* 2003; 10.
- [5] T. Craig Cheetham, Janet Lee, Christine M. Hunt, Fang Niu, Steph Reisinger, Rich Murray, Greg Powell, Julie Papay. An automated causality assessment algorithm to detect drug-induced liver injury in electronic medical record data. *pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23: 601-608.
- [6] 島井 良重, 武田 理宏, 真鍋 史朗, 寺本 圭, 三原 直樹, 松村 泰志. 薬剤の血液毒性有害事象の検出のためのデータベースの構築とその処理方法. 第18回日本医療情報学会春季学術大会論文集;2014:81.
- [7] 島井 良重, 武田 理宏, 真鍋 史朗, 寺本 圭, 三原 直樹, 松村 泰志. 電子カルテ蓄積データを用いた薬剤性間質性肺炎の発生事例の検出法. 第19回日本医療情報学会春季学術大会論文集;2015: 90-91.