

|              |  |
|--------------|--|
| Title        | 好中球減少症の実態とその服薬状況の調査：診療データベースを利用して  |
| Author(s)    | 岡田, 武夫   |
| Citation     | 大阪大学, 1999, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/41666">https://hdl.handle.net/11094/41666</a>  |
| rights       |  |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

|            |   |
|------------|---|
| 氏名         | 岡 田 武 夫   |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学)   |
| 学位記番号      | 第 1 4 5 1 0 号                                       |
| 学位授与年月日    | 平成11年3月25日  |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科内科系専攻                         |
| 学位論文名      | 好中球減少症の実態とその服薬状況の調査<br>—診療データベースを利用して—              |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教 授 武 田 裕<br><br>(副査)<br>教 授 堀 正二 教 授 黒川 信夫 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

本研究は、病院情報システムに蓄積されたデータより、市販後薬剤について、その安全性調査を支援するための方法を開発することを目的とする。

#### 【方法】

本研究では、ワークステーション上に Oracle 7 を用いて構築された診療データベースを使用した。検索ソフトには KeySQL Server を用い、クライアントには Windows 95 が走行するパソコンを使用した。クライアントの検索ソフトには KeySQL を用い、データの集計には Windows 95 / Access 97 を使用した。解析に利用した診療データベースの項目のうち、「患者基本表」「末血結果表」「薬剤表」「処方箋表」「薬品マスタ」「病名表」「外来診療歴表」「入院診療歴表」を利用した。

1997年4月1日から1998年3月31日までの間に阪大病院に入院ないし外来受診した患者を対象とした。この期間の入院患者数は9,071人、外来患者数は70,488人であった。

好中球減少症が出現した場合、その原因薬剤は、以下の必要条件を満たすはずである。1) 事象出現時、またはその直前まで服用されている、2) 事象出現前の好中球数が正常時には服用されていない、3) 事象出現後好中球数が正常に回復した時に服用されていない。

好中球減少症の各症例ごとに、好中球数が正常と確認された日、減少が確認された日、回復が確認された日のデータを元に、処方歴データを検索した。各薬剤のうち、好中球減少が確認された日とその日から遡って好中球数が正常であることが確認された日との間に服用が指示されているものを抽出した。これらの薬剤で、事象が確認された日以前で好中球が正常であることが確認された日に服用されている薬剤、およびこの事象が確認された日以後で、好中球が正常であることが確認された日に服用しているものを除いたものを抽出した。

ここで抽出された薬剤について、同薬剤の同期間における処方数を調査し、好中球減少症例での処方例数を全体の処方例数で除いたものをその薬剤の好中球減少症の出現頻度とした。この値から母集団における出現頻度を推定するために、F分布に基づき95%上側信頼限界と95%下側信頼限界を算出した。

## 【成績】

本研究の対象期間に行われた検体検査のうち、末梢血血液検査のうち好中球数が計算されているものは163,093件、患者数29,714例であった。今回は、対象症例のデータのうち、好中球数が2000/mm<sup>3</sup>未満の場合を好中球減少症と定義したところ、検体数で20,263件（約12%）、患者数で2,976例（約10%）であった。

今回の方法で、354種類の薬剤が抗中球減少症の原因候補薬剤抽出された。それぞれの薬剤で算出された好中球減少症の出現頻度の下側信頼限界の値を降順に並べたところ、抗生物質、抗悪性腫瘍剤、制吐剤などが上位10種類の中に見られた。抗生剤は、白血球減少による感染症の発症の予防、治療のために投与されている可能性がある。また、悪性腫瘍患者では放射線治療や注射薬の抗悪性腫瘍剤の投与が行われており、これらは好中球減少をしばしば起こすことが知られている。したがって、抗悪性腫瘍剤、制吐剤など悪性腫瘍に関連する薬剤は好中球減少の原因でない可能性がある。

そこで、好中球減少症の患者を、悪性腫瘍のもの（1,139名）とそれ以外のもの（1,837名）に2分して、同様の処理を行った。悪性腫瘍の患者群では全例の処理結果と類似した結果が得られた。悪性腫瘍でない患者群では糖類、成分栄養剤など、薬理学的に見て好中球減少症の原因とならない薬剤が好中球減少症の高頻度薬剤に含まれる一方、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID Complex（好中球減少症の患者数/全処方患者数=30/1398）\*、acetaminophen（10/387）\*）や催眠鎮静剤（chloral hydrate（6/126）\*、triclofos sodium（9/241）\*、bromovalerylurea（3/53）\*）など好中球減少症の原因となる可能性がある薬剤が高頻度薬剤として挙げられた。

本法で設定した条件は、ある薬剤が好中球減少症の原因であるための必要条件であるが十分条件ではないので、求められた出現頻度は実際のそれより高くなる可能性がある。実際の出現頻度を求めるためには、本法で抽出された患者についてカルテを調査する必要があるが、調査対象が絞られており実施可能と思われる。一方、処方例数が多く、本法での出現頻度が低い薬剤は、この調査だけで好中球減少症のリスクが低いことが明らかにされた。

## 【総括】

- 1) 好中球減少症の頻度調査を行ったところ、検体数の12%、受検者数の10%で好中球減少症が認められた。
- 2) 幾つかの原因薬剤の候補が抽出され、薬剤ごとの好中球減少症の出現リスクが算出された。
- 3) 本法により、病院情報システムに蓄積されたデータを解析することで、広範な薬剤の市販後調査を支援することができる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、従来の副作用調査、診療録（カルテ）等による調査では困難であった、病院における1年間の全患者を対象に好中球減少症と服薬状況の関連を、病院情報システムに蓄えられた多種目かつ時系列の大量診療データを関係データベースを用いてデータマイニング的手法により解析したものである。その結果、大阪大学医学部附属病院の1997年度163,093件の約12%、受診者29,714例の約10%で好中球減少症を認め、本研究で開発した抽出ルールにより原因薬剤候補を解析することができた。市販後薬剤臨床試験は、様々な困難があり、特に我が国では科学的に評価できる成果が得られていない。本法により、診療データベースに蓄積された臨床情報から、データを組み合わせて標本数の大きい薬剤評価を行う新しい方法論が提示され、Evidence Based（科学的根拠に基づく）Medicineへの新しい領域を開拓することができたと考えられる。よって、学位授与に値するものと認める。