



Title	Detecting Adverse Drug Events Through the Chronological Relationship Between the Medication Period and the Presence of Adverse Reactions From Electronic Medical Record Systems: Observational Study
Author(s)	寺本, 圭
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87746
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	寺本圭
論文題名 Title	Detecting Adverse Drug Events Through the Chronological Relationship Between the Medication Period and the Presence of Adverse Reactions From Electronic Medical Record Systems: Observational Study (臨床データによる薬剤服薬期間と副反応の経時的関係から薬剤性有害事象を特定する手法：観察研究)
論文内容の要旨	
〔目的〕	
電子カルテに蓄積される処方オーダーデータ、注射オーダーデータ、血液検査データなどのリアルワールドデータから薬剤の副作用を捉えることができれば、薬剤市販後調査に膨大な費用や労力をかけることなく、薬剤ごとの有害事象の発生率が明らかになる。薬剤性肝障害（DILI）の診断は、薬剤服薬期間と血液検査結果との関連により原因薬剤の特定を行うため、電子カルテの処方歴から薬剤の服薬開始日と終了日を推定する必要がある。我々は、予備実験において、電子カルテに蓄積された処方オーダーに存在する処方終了日と次の処方開始日の間に発生する重複や空白期間を推定される残薬によって補正し、患者ごとの薬剤服薬期間を推定可能なデータベース（服薬歴DB）を開発している。服薬歴DBの開発により服薬の開始日と終了日が推定可能となり、DILIの診断をコンピューターで機械的に判定することができると考えた。	
本研究では、電子カルテに格納された処方オーダー歴から服薬歴DBを構築し、コンピューターで服薬期間と血清ALT値の変動を捉える手法（服薬歴法）を用いることによって、薬剤ごとのDILIを判定しその発生率を求めた。服薬歴法によるDILI診断の有用性を評価するために、カルテレビューと既存の診断手法として知られるRUCAM法との比較による精度評価を行った。	
〔方法〕	
大阪大学医学部附属病院、国立循環器病センター、鳥取大学医学部附属病院の電子カルテデータベースから抽出したAspirin、Clopidogrel、Ticlopidineの服薬患者26,059、5,076、3,974例の処方オーダー歴から服薬歴DBを構築した。服薬歴DBの構築には、電子カルテメーカーごとに異なる処方オーダー歴に対応するため、薬剤ID、患者ID、処方開始日、処方日数などのデータを中間処理データベースに格納し、プログラムによる服薬歴DBへの変換処理を行った。生成した服薬歴を基準に「服薬開始後に血清ALT値が基準値の2倍以上上昇する」、「服薬期間中は血清ALT値の異常が持続する」、「服薬終了後に血清ALT値がPeak値より半減する」「アルコール性肝障害やウイルス性肝炎の基礎疾患がない」を満たす場合、を肝細胞障害型DILIと判定した。	
〔結果〕	
Aspirin、Clopidogrel、Ticlopidineにおける肝細胞障害型DILIの発現頻度は、3.33%（26,059例中868例）、3.70%（5,076例中188例）、5.69%（3,974例中226例）であった。服薬歴法によりDILIと判定された症例に対し、大阪大学と鳥取大学の診療記録をもとにカルテレビューとRUCAM法による精度比較を行った。カルテレビューでは、服薬歴法により検出されたDILIの93%（43例中40例）において、医師によるDILIを疑う記載が確認された。RUCAM法で診断対象となる血清ALT値$200 > \text{IU/L}$の症例において、服薬歴法では64例、RUCAM法で14例がDILIと判定された。RUCAM法によるDILI検出率が本法と比較して大きく下回る原因は、血清ALP値データの欠損によるものであった。	
〔考察〕	
本研究では、複数の医療機関の電子カルテから抽出した臨床データを用いDILIの判定を行った。服薬歴法は、医師の診断思考に従ったDILIの診断方式を取り、服薬期間と血清ALT値の変化をとらえることを必須としている。そのためRUCAM法では対象外となる血清ALT値が200 IU/L未満な軽度な肝機能異常についてもDILIとして捉えることができた。その一方で、本法においては、検証対象薬剤と同一期間で服用している併用薬がDILIの原因薬剤となった可能性を否定できない。本研究では血清ALT値と服薬期間の関係から肝細胞障害型DILIの診断を行ったが、白血球減少、腎機能障害（Cr上昇）など、血液検査で捉えることができる有害事象の判定が可能となる。服薬歴DBは薬剤疫学研究の基盤となるDBになり得る。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 寺本 圭				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	服部 聡	
	副 査	大阪大学教授	竹原、敏明	
	副 査	大阪大学教授	祖父江 友子	

論文審査の結果の要旨

3病院の電子カルテの処方オーダ、検体検査結果を用いた観察研究である。処方オーダを患者ごとに飲み忘れなどを考慮しながら結合し、服薬開始日と終了日が明確となる服薬歴データベースを作成した。服薬開始後の血清ALT値の上昇と、服薬終了後の血清ALT値の減少により薬剤性肝障害（DILI）を判定し、その発生率を求めた。カルテレビューと既存のDILI評価手法として知られるRUCAM法との比較により、精度評価を行った。対象薬はAspirin、clopidogrel、ticlopidineとし、DILIの発生率はそれぞれ3.33%、3.70%、5.69%であった。既存のDILI評価手法として知られるRUCAM法との比較では、RUCAM法で検出できなかったDILIを多く検出できていた。これは、RUCAM法での判定に必要な血液データが欠損していたことによる。一方、RUCAM法でのみ検出できたDILIは3例にとどまった。本研究では血清ALT値と服薬期間の関係から肝細胞障害型DILIの診断を行ったが、白血球減少、腎機能障害（Cr上昇）など、血液検査で捉えることができる有害事象の判定が可能となる。本研究の成果は、学位の授与に値すると考えられる。