

# 電子カルテを用いた医薬品の治療効果解析基盤に関する研究

梅原 佳宏<sup>1,a)</sup> 吉川 正俊<sup>1,b)</sup> 岡本 和也<sup>2,c)</sup> 黒田 知宏<sup>2,d)</sup> 糸 直人<sup>1,e)</sup> 吉原 博幸<sup>1,f)</sup>

概要：近年，医療の現場において，医療情報技術の技術革新が進み，その中心的役割を果たすものが電子カルテシステムである．電子カルテシステムの普及に伴って，大量の診療文書が電子データとして医療データベースに蓄積されるようになってきている．一方，医薬品は，臨床試験（治験）において有効性，安全性を厳格に評価し，その成績に基づき，厚生労働省により製造販売の承認を受けるが，治験においては，被験者や使用方法に制限を設けており，得られる情報には限界がある．その為，認可後，日常医療での使用実態から，医薬品の効き目や安全性等に関する情報を収集することを目的として，市販後調査と呼ばれる医薬品の追跡調査が義務付けられている．より正確な調査を実施する為には，大量の情報が必要であり，電子カルテシステムを上手く活用することにより支援が出来ると考えられる．そこで，本研究では，蓄積された電子カルテを用いて，医薬品の治療効果を解析することを目的として，医療データベースから患者基本情報，投薬情報，検査情報を抽出・解析し，結果を提示する，医薬品の治療効果解析基盤を提案する．

キーワード：医薬品治療効果解析，データウェアハウス

## 1. はじめに

近年，医療の現場において，医療情報技術（Health Information Technology）の技術革新が進み，現場業務の効率化，院内，病院間での患者情報の共有化等が図られている．その中心的役割を果たすものが電子カルテシステム [1] であり，電子カルテシステムの普及に伴って，医療データベースに，大量の診療文書が電子データとして蓄積されるようになってきている．診療文書の蓄積に従い，データの2次利用による，類似症例分析等の医学研究，診療における医師の診断支援，若手医師の教育・学習等，医療の質の向上が期待されている．また，それに向けた必要な情報の抽出手法が求められている．

医薬品が開発され，市販化されるまでの間に，動物・細胞等を用いた非臨床試験の後，ヒトを対象とした臨床試験（治験）が行われる．治験において，有効性・安全性を厳格に評価し，その成績に基づき，厚生労働省により製造販売の承認を受けて，初めて市販される．一方で，治験においては，有効性を正確に早期に把握する為に，被験者や使用

方法に制限を設けており，得られる情報には限界がある．その為，認可後，日常医療での使用実態化において，多くの患者に対して，投与量・投与方法・長期投与・併用薬等について多様な使われ方がなされた結果，予期しない副作用や重篤な副作用の発現，承認の効能・効果，用法・用量に有効性が認められない等の事態が生じることがある．そこで，こうした情報の収集と報告を目的として，市販後調査（Post Marketing Surveillance）と呼ばれる医薬品の追跡調査が義務付けられている．

市販後調査において，特に，医薬品の有効性（治療効果）を調査することにより，日常医療での使用実態化において，多くの患者が様々な条件下で服用する中で，医薬品の治療効果に関する情報だけでなく，年齢等の患者の基本情報・併用薬等の有効性に影響を与える要因に関する分析や，医薬品の適切な用法・用量等の適正使用に関する情報の収集と，適正使用に対する理解の促進を行うことが出来ると考えられる．そこで，より正確な調査を実施する為には，多数，かつ多様な患者に投与された実績データを用いた統計解析が必要であり，大量の診療文書が蓄積された，電子カルテシステムを上手く活用することにより支援が出来ると考えられる．一方，実際の医療現場においては，蓄積された電子カルテから，何百から何千という患者に対して，調査に必要な情報を抽出するという作業を手動で行っている場合もあり，電子カルテシステムを十分に活用出来ていないと考えられる．そこで，本研究では，蓄積された電子カ

<sup>1</sup> 京都大学大学院情報学研究科

<sup>2</sup> 京都大学医学部附属病院医療情報企画部

a) y.umehara@db.soc.i.kyoto-u.ac.jp

b) yoshikawa@i.kyoto-u.ac.jp

c) kazuya@kuhp.kyoto-u.ac.jp

d) tomo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

e) kume@kuhp.kyoto-u.ac.jp

f) lob@kuhp.kyoto-u.ac.jp

ルテを用いて、医薬品の治療効果を解析することを目的として、医療データベースから患者基本情報、投薬情報、検査情報を抽出・解析し、結果を提示する、医薬品の治療効果解析基盤を提案する。

## 2. 医薬品の研究開発

医薬品が開発され、市販化されるまでの間には、次のような段階がある。そして、認可後、日常医療での使用実態化において、多くの患者が、様々な条件下で服用する事となる。その為、開発段階では発見出来なかった効果・副作用等に関する情報の収集と報告を目的として、市販後調査が義務付けられている。

### (1) 基礎研究

天然素材(植物、動物、微生物等)からの抽出、化学合成、バイオテクノロジー等の方法により、医薬品の候補となる新規物質の発見と創製を行う。

### (2) 前臨床試験

医薬品の候補となる新規物質を対象に、有効性と安全性を、培養細胞、組織、動物(マウス・ラット等の齧歯類、ハムスター等の小動物、犬・猿等の大動物)を用いた試験で評価する。また、新規物質の体内での吸収のされ方、排泄までの時間等の薬物動態に関する試験も行う。

### (3) 臨床試験(治験)

治験薬の有効性と安全性を、人に投与して確認する。病院等の医療機関において、あらかじめ同意を得た健康者や患者を対象に行う。

### (4) 承認審査

基礎研究、前臨床試験、治験で得られた、有効性・安全性・品質等に関する成績を基に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、厳格な審査を受ける。そして、厚生労働省により医薬品の製造販売の承認を受けて、初めて市販される。

本章では、医薬品の開発過程の中で、治験と、その問題点・限界に関して概説する。そして、市販後調査に関して、医薬品の研究開発における役割を含めて概説する。

## 2.1 治験

治験は、厚生労働省が定めた「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(Good Clinical Practice)」に基づいて、以下のような3段階に分けて実施される。

### (1) 第1相試験(フェーズ1)

少数の健康者を対象に、治験薬を投与し、主として副作用等の安全性を調査する試験である。また、血液検査や尿検査により、治験薬の体内での吸収のされ方、排泄までの時間等の薬物動態に関するデータも収集する。

### (2) 第2相試験(フェーズ2)

少数の患者を対象に、第1相試験で安全性が確認された用量の範囲内で治験薬を投与し、副作用等の安全性、有効性、用法(投与回数、投与期間、投与間隔等)、用量(最も効果的な投与量)を調査する試験である。

### (3) 第3相試験(フェーズ3)

多数の患者を対象に、第2相試験で得られたデータを基に、日常医療に近い形で、副作用等の安全性、有効性を調査する試験である。この段階では、治験薬と、既に市販されている標準薬、または薬効成分を含まない薬剤、プラセボを用いて治療効果を比較する試験を行う場合がある。また、日常医療に近い形で治験薬を投与する為に、様々な合併症を持つ患者を対象にしたり、半年から一年に渡る長期試験を行う場合がある。

第1相試験から第3相試験で得られた試験成績をまとめ、医薬品の製造販売承認申請が行われる。独立行政法人医薬品医療機器総合機構による審査を経て、厚生労働省により承認されると、医薬品としての製造・販売が可能となる。

一方で、治験においては、有効性を正確に早期に把握し、安全性を十分確保しつつ評価する為に、次に挙げるように、被験者や使用方法に制限を設けており、得られる情報には限界がある[2]。その為、認可後、日常医療での使用実態化において、多くの患者に対して、投与量・投与方法・長期投与・併用薬等について多様な使われ方がなされた結果、予期しない副作用や重篤な副作用の発現、承認の効能・効果、用法・用量に有効性が認められない等の事態が生じることがある。

- 症例数が少ない為、安全性評価に限界がある。
- 成人主体で、小児・高齢者・妊産婦は通常除外されている。
- 合併症や併用薬に制限を設けている。
- 投与期間が短い。
- 抗高脂血症薬であれば脂質低下、抗癌剤であれば腫瘍縮小効果等、代替指標による有効性評価が行われている。
- 専門家のみによる評価が行われている。

## 2.2 市販後調査

日常医療での使用実態化において、医薬品の有効性、安全性の確認と共に、治験では得られなかった医薬品の適正使用についての情報の収集、提供を目的として、市販後調査が行われる。治験は、第1相試験から第3相試験までの3段階で行われたが、市販後調査は、第4相試験として位置付けられている。市販後調査においては、次に挙げるように、治験で設けられていた制限により得られなかった情報を評価することが出来る[2]。

- 症例数が多い為、未知あるいは重篤な副作用の検出が可能である。
- 小児・高齢者・妊産婦を対象に含む。

- 肝・腎機能障害患者等の合併症のある患者にも使用される為、併用薬も多彩である。
- 投与期間が長い。
- 抗高脂血症薬であれば心筋梗塞等の心血管イベントや死亡率、抗癌剤であれば QOL や生存率等、真の指標による有効性評価が行われている。
- 一般臨床医を含む評価が行われている。

市販後調査は、医薬品製造業者が行う再審査、再評価資料の収集・作成の為に実施する調査及び試験の基準を定めた「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施基準に関する省令 (Good Post-Marketing Study Practice)」に基づいて、医薬品製造業者が、次の 3 種類の調査及び試験を行うことが規定されている。

#### (1) 使用成績調査

日常医療において、医薬品を使用する患者の条件を定めることなく、副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報その他の適正使用情報の把握の為にを行う調査で、約 3 年間の使用実態調査。

#### (2) 特定使用成績調査

小児・高齢者・妊産婦・腎機能疾患・肝機能疾患・長期服用者等、治験では対象に出来なかった患者に対する調査。

#### (3) 製造販売後臨床試験

日常医療、治験、使用成績調査、特定使用成績調査の成績に関する検討を行った結果、得られた有効性、安全性及び品質に関する情報を検証し、また診療で得られない適正使用情報を収集する為に製造業者等によって実施される試験。

また、市販後調査は、次の 3 つの制度により成り立っており、医薬品製造業者は、先の 3 種類の調査及び試験により得られた情報を、資料の収集・作成に役立てる。

#### (1) 再審査制度

新たな医薬品を販売したメーカーが、発売後 6 年以内に、使用成績調査や製造販売後臨床試験により医薬品の情報を収集して、承認時に得られた品質、有効性及び安全性を再確認し、厚生労働省に報告する制度。

#### (2) 再評価制度

医薬品として承認されたり、再審査を受けた後 5 年経った時点で、医学・薬学の進歩に合わせて、最新の学問水準から医薬品の品質、有効性及び安全性を見直す制度であり、以後 5 年毎に繰り返す。

#### (3) 副作用・感染症報告制度

医薬品を使用した病院、販売した薬局、情報を取得した製薬メーカーから副作用及び感染症を報告する制度。

### 3. 医療情報技術

医療の現場において医療情報技術の技術革新が進み、現

場業務の効率化、院内、病院間での患者情報の共有化等が図られている。医療情報技術の具体的な例としては、電子カルテ、電子処方、個人健康記録、遠隔モニタリング、遠隔医療等が挙げられるが、その中心的役割を果たすものが電子カルテシステムである。本章では、電子カルテに関して概説し、その中で、本研究において、電子カルテから抽出する情報について検討を行う。さらに、実際の医療現場において、蓄積された電子カルテから、調査に必要な情報を抽出する例に関して概説する。

#### 3.1 電子カルテ

厚生労働省が平成 15 年に発表した「診療情報の提供等に関する指針」において、診療情報とは、診療の過程で、患者の身体状況、病状、治療等について、医療従事者が知り得た情報であり、診療情報を記録した診療記録 (カルテ) とは、診療録の他、処方箋、手術記録、看護記録、検査所見記録、エックス線写真、紹介状、退院した患者に係る入院期間中の診療経過の要約、その他の診療の仮定での患者の身体状況、病状、治療等について作成、記録又は保存された書類、画像等の記録であると定義されている。また、診療録とは、医師法第 24 条所定の文書と定義され、医師法施行規則第 23 条によって、次のように記載項目が定められている。

- 診療を受けたものの住所、氏名、性別および年齢
- 病名および主要症状
- 治療方法 (処方および処置)
- 診療の年月日

実際のカルテには、次のような様々な内容が収録されており、電子カルテとは、実際のカルテの内容の一部またはすべてを電子化して記録したものである。

- 保険診療用 1 号用紙 [3] に項目として挙げられるもの
  - － 患者名、生年月日、住所等
  - － 保険関係情報
  - － 病名と転帰
  - － 既往歴
  - － 主要症状経過等
  - － 処方、手術、処置等
- 各種報告書
- 画像、波形データ等
- 紹介状
- 指導内容書、説明書、同意書
- 看護記録、手術記録

本研究では、蓄積された電子カルテから、医薬品の治療効果解析に必要な情報として、年齢・性別・体重等の患者の基本情報、患者が過去から現在に至るまで服用していた医薬品に関する投薬情報、患者に対して行われた検査とその結果を含む検査情報を抽出することを考えている。

日付	医薬品名	数 (何日分)	錠数 (1日分)
8/20	医薬品 A	7日分	1錠
8/20	医薬品 B	7日分	2錠
8/24	医薬品 C	5日分	1錠
8/27	医薬品 A	7日分	1錠
8/27	医薬品 B	7日分	2錠
8/29	医薬品 D	5日分	2錠
...	...	...	...

表 1 投薬情報テーブル

日付	検査名	検査指標	検査値
8/10	検査 A	検査指標 A	異常
8/20	検査 A	検査指標 A	異常
8/24	検査 A	検査指標 A	正常
8/24	検査 B	検査指標 B	異常
...	...	...	...

表 2 検査情報テーブル

日付	医薬品名	錠数 (1日分)
8/20	医薬品 A	1錠
8/20	医薬品 B	2錠
...	...	...
8/24	医薬品 A	1錠
8/24	医薬品 B	2錠
8/24	医薬品 C	1錠
...	...	...
8/29	医薬品 A	1錠
8/29	医薬品 B	2錠
8/29	医薬品 D	2錠
...	...	...

表 3 展開後投薬情報テーブル (1)

### 3.2 情報抽出例

例えば、京都大学医学部附属病院においては、患者 A に対しての投薬情報は表 1 のような形で、患者 A に対しての検査とその結果に関する情報は表 2 のような形で、医療データベースに蓄積されている。ここで、疾患 A に対して医薬品 A・医薬品 B を投与し、疾患 B に対して医薬品 C・医薬品 D を投与し、治療の経過を測る為に、疾患 A に対して検査 A の検査指標 A を調査し、疾患 B に対して検査 B の検査指標 B を調査するものと仮定する。また、この例では、説明の為に、単純なデータ、複数のデータベースを結合したものをを用いている。医薬品の治療効果を解析する為には、まず、表 1 で示される投薬情報を、表 3、または、表 4 に示すような形に展開し、各日付において、どのような医薬品を服用しているのかを調査する。そして、治療効果を解析したい医薬品を服用している期間を発見し、表 2 で示される検査情報から、治療効果の解析に適した検査指標での検査結果を抽出し、解析を行う。実際の医療現場では、何百から何千という患者に対して、先に挙げた作業を手作業で行っている場合もある。

医薬品名	開始日	終了日	錠数 (1日分)
医薬品 A	8/20	...	1錠
医薬品 B	8/20	...	2錠
医薬品 C	8/24	8/28	1錠
医薬品 D	8/29	...	2錠
...	...	...	...

表 4 展開後投薬情報テーブル (2)

## 4. データウェアハウス

大量に蓄積された電子データを一か所に集積し、意思決定支援を目的として、分析を行うシステムを、データウェアハウスと呼ぶ。データウェアハウスは、次のような 4 つの特性を持つデータの集合である [4]。

### (1) サブジェクト指向

活用目的に沿ったデータベースの編成がなされなければならない。

### (2) 統合性

データウェアハウスで編成されるデータは、統合されている必要がある。

### (3) 恒常性

データウェアハウスに格納されたデータは、値が更新されず、変更されることがない。

### (4) 時系列性

分析に必要なデータは、長期間に渡って保存され、時間の変化と共に参照することが可能である。

### 4.1 OLAP(Online Analytical Processing)

データウェアハウスに集積されたデータを分析する手法として、OLAP がある。OLAP は、データウェアハウスに集積されたデータを、多次元データベースに格納し、様々な視点から検索・集計して、問題点や解決策を発見する。OLAP の基本的な分析手法には、次の 3 つの手法がある。

#### (1) ダイシング

分析軸を入替えて、多次元データの各次元要素を組み合わせて分析する

#### (2) スライシング

多次元データのある断面で切り出して分析する

#### (3) ドリルダウン・ドリルアップ

ドリルダウンとは、集計されたデータから、より詳細なレベルのデータを掘り下げて取り出すことである

## 5. 関連研究

電子カルテを用いた市販後調査としては、三浦らの研究 [5] がある。医療現場で実際に発生した副作用情報は、電子カルテの退院時サマリの入院後経過欄に治療経過と共に自由記述されている。三浦らの研究では、医薬品の副作用を、“医薬品”と“症状”間の関係としてとらえ、機械学習

手法を用いて、関係識別・関係抽出問題として解き、医療テキストから副作用情報を自動的に抽出する手法を提案している。

また、病院情報システムを用いた市販後調査としては、頭金らの研究 [6] がある。スタチン系薬剤は高脂血症の治療薬として汎用されているが、副作用として横紋筋融解症を発症する場合がある。しかし、横紋筋融解症は極めて稀にしか発症しないことから、スタチン系薬剤による横紋筋融解症の発症頻度に関する正確なデータを収集する為には、数万人以上の服用患者を確保する必要がある。そこで、頭金らの研究では、病院情報システムを使用して、医薬品の使用状況と、稀にしか発症しない副作用の発症状態、年齢、性別等の患者背景因子との関係を調査する方法を開発することを目的に、パイロット研究を行っている。スタチン系高脂血症薬を服用している患者を対象に、患者と臨床検査データを汎用ソフトであるマイクロソフト・エクセルを用いて統合し、全てのスタチン系高脂血症薬の服用横紋筋融解症のマーカーである CK 値が高値を示す患者を抽出し、薬剤毎の CK 上昇の患者発生頻度を算出することが可能であることを示している。

## 6. 提案手法

本研究では、蓄積された電子カルテを用いて、医薬品の治療効果を解析することを目的として、医療データベースから患者基本情報、投薬情報、検査情報を抽出・解析し、結果を提示する、医薬品の治療効果解析基盤を提案する。本章では、提案手法の全体像、個々の構成要素に関して概説する。また、医薬品の治療効果解析基盤を活用した、医師の診断支援に向けた検討に関して、概説する。

### 6.1 概要

図 1 に提案手法の概要を示す。入力クエリとして、治療効果を解析したい医薬品と、検査指標を受け取る。入力クエリ中の治療効果を解析したい医薬品を服用している患者に関して、医療データベースに蓄積された電子カルテから、投薬情報を抽出し、加えて、各患者の検査情報を抽出し、医薬品の服用期間での検査情報の時間変化等で解析し、解析結果を医薬品の治療効果として提示する。

医師は、治療過程で、医薬品の治療効果、疾患の状態、患者の状態等を考慮して、患者に対する投薬を変化させる。そこで、我々は、次の 4 つの投薬変化タイプを定義する。

#### (1) 増量

患者に投与している医薬品の量を増やす場合。

#### (2) 減量

患者に投与している医薬品の量を減らす場合。

#### (3) 切替え

患者に投与している医薬品を、別の医薬品に切替える場合。

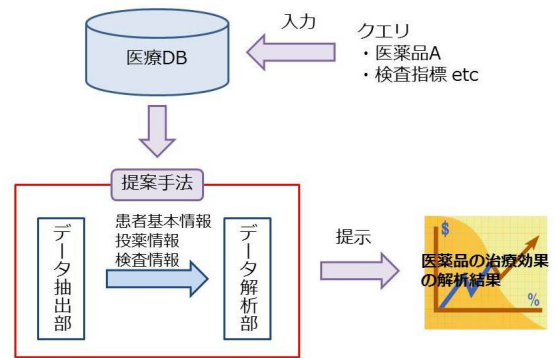


図 1 提案手法概要

#### (4) 変化なし

同じ医薬品によって、治療が継続、もしくは治療が終了した場合。

また、投薬変化が発生した日を、投薬変化点として定義する。我々は、投薬変化点の前後での検査情報の相関関係等で解析することにより、医薬品の治療効果として解析結果を提示することが可能であり、既に治療効果等が分かっている医薬品との比較による治療効果の解析を行うが出来る等の点で有用であると考えている。そこで、先の入力クエリに、治療効果を解析したい医薬品から切替え可能性のある医薬品リストを加えて、医薬品の投薬変化タイプ、医薬品の投薬変化点を抽出し、医薬品の投薬変化前後での検査情報の相関関係等で解析し、解析結果を医薬品の治療効果として提示する。

### 6.2 データ抽出部

データ抽出部は、大きく分けて、次の 3 つの情報抽出モジュールで構成されている。情報抽出モジュールで抽出された 3 つの情報群を、データ解析部の入力に出力する。

#### (1) 患者基本情報抽出

投薬情報テーブルから、入力として受け取った医薬品を服用している患者 ID を抽出し、患者基本情報テーブルから、各患者の年齢・性別・体重等を、患者基本情報として抽出する。

#### (2) 投薬情報抽出

各患者に対して、表 1 で示される投薬情報を、表 3、または、表 4 に示すような形に展開する。展開した投薬情報テーブルから、入力として受け取った医薬品の投薬日程、医薬品の投薬変化タイプの種類、医薬品の投薬変化点を、投薬情報として抽出する。また、医薬品を服用している期間において、各患者の併用薬の情報も併せて抽出する。

#### (3) 検査情報抽出

入力として受け取った検査指標に関して、各患者の検査結果を、検査情報として抽出する。

### 6.3 データ解析部

入力として、データ抽出部で抽出した、医薬品を服用した各患者に関する、患者基本情報、投薬情報、検査情報を受け取る。受け取った情報を、医薬品の服用期間での検査情報の時間変化等、投薬変化のタイプ毎に、投薬変化の前後での相関関係等で解析する。

疾患の状態、患者の状態等により、医薬品の治療効果が現れなかったり、過剰に現れたりする場合がある。そこで、医薬品の治療効果解析結果から、特異なデータを発見し、そこに含まれる患者グループに関して、データ抽出部で抽出したデータを用いて、共通する属性を発見する。

### 6.4 臨床診断意思決定支援システム (Clinical Decision Support System : CDSS)

CDSS は、医療従事者が診断や治療、点滴や処方等の指示といった意思決定を行う際に、判断ミスを抑制して医療安全の向上や、臨床上の判断根拠の共有を図ることでより良い医療を提供するシステムの事である [7]。現在開発されている CDSS は、以下のように機能的に分類される [8]。

#### (1) Feedback

医療従事者が行った行為や入力したデータに関して、フィードバックをかけるもの。例として、薬剤アレルギーに対する警告等。

#### (2) Data Organization

バラバラのデータを統合し、図として表示するもの。例として、病院における耐性菌の頻度をデータ編成して表示する等。

#### (3) Proactive Information

疾患別に治療計画書を組み入れることでその後の治療や方針を明確にするもの。例として、クリニカルパスやオーダーセット等。

#### (4) Intelligent Actions

ルーチンな仕事や繰り返し作業に対して、決まった時間にデータ等を提供したり警告したりするもの。例として、低血糖患者に対して、血糖測定の時間を警告する等。

#### (5) Communication

検査値で異常があった際に、情報を提供するもの。

#### (6) Expert Advice

最新の治療ガイドライン等から診断や治療のアドバイスを行うもの。

#### (7) Reminder

予防注射等、将来的に行う検査や注射の日付を知らせるもの。

### 6.5 CDSS への展開

提案手法を活用して、CDSS への展開を検討した概要を図 2 に示す。医薬品 A で治療中の患者がいた場合、提案手

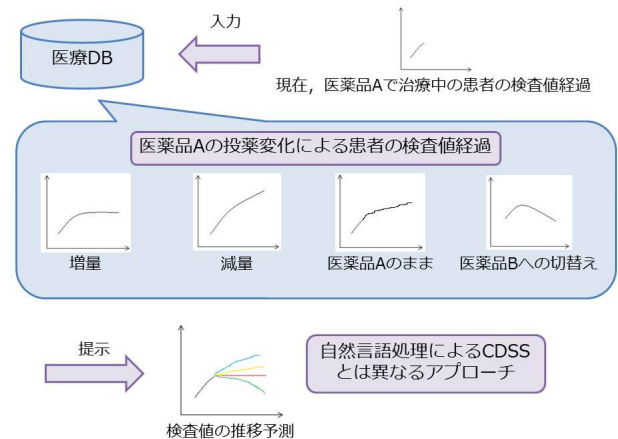


図 2 CDSS への展開

法により、過去に医薬品 A を服用していた患者に関して、医薬品 A の投薬変化による検査結果の経過を解析する。提案手法により解析した結果を、医薬品 A で治療中の患者の検査経過に足し合わせることで、医薬品 A の投薬変化による将来的な検査値の推移予測が可能となる。これにより、医師が今後投与する医薬品を含めた治療方針を決定する際の意思決定支援を行うことが出来ると考えている。

## 7. 実験方針

提案手法を用いた解析基盤が提示する解析結果を評価することを目的に、実験を行う。本章では、実験と、実験で対象とする糖尿病、糖尿病の検査・検査指標について概説する。

### 7.1 実験概要

実験として、糖尿病患者に対する医薬品の投薬変化による治療効果を解析する。実験に用いるデータとしては、京都大学医学部附属病院において、蓄積されている電子カルテを使用させて頂く予定である。現在、治療効果を解析する医薬品、検査指標等の詳細に関して検討中である。

実験に向けて、次のような項目を検討し、予備実験を行った。

- (1) ある 1 日における、医薬品の使用状況
- (2) 医薬品を投薬している患者の検査値の変化
- (3) 投薬変化を発見し、投薬変化点前後での検査値の変化

1 番目の項目により、現在、どのような医薬品を、どのような組合せで、投薬することが一般的なのかを把握する事が可能となり、また、現在の医薬品の使用状況と、数年前の医薬品の使用状況を比較し、病院経営等に向けた資料にも成り得ると考えている。2 番目の項目により、医薬品の投薬による治療効果を把握する事が可能となると考えている。また、年齢、性別、肥満等の患者の分類を行い、検査値の変化を見る事により、治療効果の出やすい患者の属

オーダー情報【患者ID, 医薬品ID, 用量, 単位コード, 用法内容表示, 開始日, 期間】  
↓  
展開後オーダー情報【患者ID, 医薬品ID, 用量, 単位コード, 用法内容表示, 開始日, 終了日】  
検査情報【患者ID, 実施日, 検査コード, 検査結果】

図 3 予備実験用テーブル

性等も把握する事が可能となると考えている。3番目の項目により、どのような投薬変化パターンが出現しているのかを把握し、治療経過を把握する事が可能となり、また、投薬変化点前後での検査値の変化を把握する事により、同じ医薬品の増量・減量の場合は、その医薬品の適正量の把握に繋がり、別の医薬品に切替えた場合は、切替え前後の医薬品の治療効果の比較が可能になると考えている。

具体的には、図3のようなテーブル定義と、事前処理により作成されたテーブルを用いて、次のような項目が調査出来る機能を実装した。

- ある1日における、糖尿病医薬品の使用状況
- 一定期間以上投薬している場合における、各糖尿病医薬品の、投薬開始日と投薬終了日との間の検査値(HbA1c)の変化
- 投薬変化を発見し、投薬変化点前後の検査値(HbA1c)の変化

2番目の項目において、一定期間以上としたのは、糖尿病が慢性病であり、短期間の投薬では治療効果が現れにくいのではないかと考えた為である。現在、予備実験での設計、解析結果を基に、必要データ項目等の検討を行い、システム設計の検討を行っている。

## 7.2 糖尿病

体を動かすエネルギー源である、ブドウ糖は、血液の流れに乗って体の細胞に運ばれて、筋肉や臓器で使われる。血液中にあるブドウ糖の割合を示すものを、血糖値と呼ぶ。糖尿病とは、血糖値が高くなって、様々な代謝異常がもたらされる病気である。

糖尿病は、糖尿病になる原因別に大きく4つの種類に分けることが出来る。

### (1) 1型糖尿病

1型糖尿病には、自己免疫反応の異常やウイルス感染により、膵臓の細胞というインスリンを作る細胞を自分で攻撃し、インスリンを出す機能を破壊する自己免疫性糖尿病と、原因不明の特発性糖尿病の2つがある。自分でインスリンを出す力がなくなってしまう為、治療にはインスリン注射が必要不可欠である。遺伝的要因は低く、肥満体質は関係ない。また、25歳以下の若年者に多い。

### (2) 2型糖尿病

日本の糖尿病患者の約95%は、2型糖尿病である。2型糖尿病には、インスリン分泌が低下して起こるもの

と、インスリン感受性の低下(肝臓や筋肉等の細胞がインスリン作用をうまく感じなくなる状態)により、ブドウ糖が上手く取り入れられなくなって起こるものがある。遺伝的要因が高く、中年以降に多い。また、食事や運動等の生活習慣が関係している場合が多い。

### (3) その他の特定の機序、疾患による糖尿病

膵細胞機能に関わる遺伝子異常、インスリン作用の伝達機構に関わる遺伝子異常により起こるものや、内分泌疾患、膵外分泌疾患、肝疾患、感染症等の他の病気によって起こるものや、薬剤や化学物質により起こるものがある。

### (4) 妊娠糖尿病

妊娠糖尿病とは、妊娠中のみ血糖値が異常となる症状である。原因としては、妊娠すると、胎児に十分な栄養を与えようとして血糖値が高くなったり、胎盤からインスリンを効きにくくするホルモンが分泌される為である。

平成19年に厚生労働省が発表した「国民健康・栄養調査」では、「糖尿病が強く疑われる人」は890万人、「糖尿病の可能性を否定出来ない人」は1320万人で、合わせると全国に2210万人いると推定されている。一方で、糖尿病が疑われる人の約4割はほとんど治療を受けたことがない人である。また、平成23年に厚生労働省が発表した「国民健康・栄養調査」では、「糖尿病が強く疑われる人」と「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると27.1%と推定されており、糖尿病による死亡数は、年間で1万4,664人であった。

## 7.3 糖尿病治療

糖尿病の治療は、初期の内は基本的に食事療法と、運動療法である。しかし、これらだけでは十分な血糖コントロールが得られない場合、薬物療法が必要となる。主な薬物療法は、血糖値を下げる為の飲み薬である経口血糖降下薬と、インスリンがほとんど分泌されない人や不足している人の為のインスリン注射である。1型糖尿病の場合、体内でインスリンを作れない為、必ずインスリン注射が必要になる。経口血糖降下薬には、糖尿病のタイプや症状に合わせ様々な種類がある。

### (1) スルホニル尿素薬(SU薬)

インスリンを作る細胞に働きかけて、インスリンの分泌を促し、血糖値を下げる薬である。

### (2) 速効型インスリン分泌促進薬

食後の高血糖を下げる為に食事の直前に飲んで、食後の短時間だけインスリンの分泌を促す薬である。

### (3) $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬

食事して体内に入った糖は、そのままでは吸収されず、体に吸収される形に分解する為の酵素が $\alpha$ -グルコシ

ターゼである。α-グルコシターゼ阻害薬は、糖の分解を阻害して、糖の吸収を抑制する薬である。

(4) チアゾリジン薬 (TZD 薬)

肝臓で糖を新しく作るのを抑制し、筋肉や細胞等でのインスリンの働きを良くし、ブドウ糖を細胞内に取り込みやすくして血糖値を下げる薬である。インスリンが体内に多く存在している状態を、インスリン抵抗性と言い、チアゾリジン薬は、これを改善するインスリン抵抗性改善薬である。

(5) ビグアナイド薬

肝臓に蓄えられたブドウ糖が血液中に出ていくのを抑え、筋肉にブドウ糖を取り込みやすくさせて血糖値を下げる薬で、インスリン抵抗性改善薬である。

(6) DPP-4 阻害薬

腸から分泌される DPP-4 というホルモンの働きを阻害する薬である。DPP-4 の働きを阻害することにより、インスリンの分泌を高めるホルモンである GLP-1(インクレチン) が分解されにくくなり、膵臓の細胞を刺激してインスリンの分泌を促進して、血糖値を下げる。

(7) SGLT2 阻害薬

尿管で 99%もの糖が吸収され、それに深くかかわるのが SGLT2 である。SGLT(Sodium-glucose transporter) は、ナトリウム・グルコース共役輸送体という訳で、SGLT2 阻害薬は、SGLT2 を阻害して糖を吸収させないようにする薬である。

#### 7.4 糖尿病検査

糖尿病の診断は、主に血糖値で見えるが、治療効果も血糖値で確かめる。しかし、血糖値は食事に影響されやすい為、治療中は現時点より過去 1 から 2 か月間の平均血糖値を反映する検査を行う。血糖の変化を知る為の検査には、グリコヘモグロビン検査 (HbA1c : ヘモグロビンエーワンシ)、血清 1,5-AG(アンヒドログルシトール) 検査、グリコアルブミン検査、尿糖検査がある。

(1) 血糖自己測定

患者自身が指先から採血して、血糖値を測定するもので、食前、食後を中心に 1 日何回か測定するのが普通である。測定した時の状態によって、「空腹時血糖値」、「食後血糖値」、「随時血糖値」等、名前が変わる。

(2) グリコヘモグロビン検査

グリコヘモグロビン検査は、血液中の HbA1C という物質の量を測定する検査である。HbA1c は、血液中で酸素を運ぶヘモグロビンとブドウ糖が結合した物質で、過去 1 から 2 か月前の血糖の状態が分かる。1 日の血糖値の平均が高ければ高いほど、グリコヘモグロビンの値は高くなる。4.3%から 5.8%が基準値である。

(3) 血清 1,5-AG 検査

1,5-AG は、糖の一種であるが、栄養素としての役割はなく、尿糖と一緒に排泄される。血液中の 1,5-AG は、尿糖が出るほど減ってくる為、数値が低いほど血糖コントロールが悪いことが分かる。過去数日間の血糖コントロールの指標となる。14.0 μ gmL 以上が基準値である。

(4) グリコアルブミン検査

グリコアルブミン検査は、血液中の蛋白質の主成分のアルブミンが、どの程度の割合でブドウ糖と結合しているかを調べる検査である。過去約 2 週間の平均血糖値の状態が分かる。血糖値が高いと増え、11 から 16%が基準値である。

(5) 尿糖検査

尿糖検査は、尿の中にブドウ糖があるかどうかを検査する。尿に含まれるブドウ糖の割合によって、試験紙の色が変わる。

## 8. おわりに

本研究では、蓄積された電子カルテを用いて、医薬品の治療効果を解析することを目的として、医療データベースから患者基本情報、投薬情報、検査情報を抽出・解析し、結果を提示する、医薬品の治療効果解析基盤を提案した。さらに、医師が、治療過程で、患者に対する投薬を増量、別の医薬品へ切替え等のように変化させることを考慮し、投薬変化のタイプ毎に、投薬変化の前後での相関関係等で解析し、結果を提示する機能を提案した。

今後に向けて、提案手法を用いた解析基盤が提示する解析結果を評価することを目的に、京都大学医学部附属病院において、蓄積されている電子カルテを使用させて頂き、実験を行いたいと考えている。

#### 参考文献

- [1] 里村陽一監修, “電子カルテが医療を変える”, 日経 BP 社, 1998.
- [2] 山崎幹夫監修, “医薬品情報学”, 東京大学出版, 2007.
- [3] 保険医療機関及び保険医療費担当規則
- [4] W.H.Inmon, “Building the Data Warehouse”, John Wiley & Sons, Inc, 1992. “はじめてのデータウェアハウス構築”, オーム社, 1995.
- [5] 三浦康秀, 荒牧英治, 大熊智子, 外池昌嗣, 杉原大悟, 増市博, 大江和彦, “電子カルテからの副作用関係の自動抽出”, 言語処理学会第 16 回年次大会, 78-81, 2010.
- [6] 頭金正博, 齋藤充生, 石黒昭博, 三宅真二, 鈴木美和子, 折井孝男, 長谷川隆一, “病院情報システムを用いた医療用医薬品による副作用の検出に関するパイロット研究”, 国立医薬品食品衛生研究所報告, (126), 104-110, 2008.
- [7] Berner ES, “Clinical Decision Support Systems”, Springer Science + Business, LLC, 2007.
- [8] McPhee SJ, Papadakis MA, “CURRENT Medical diagnosis & treatment 2011”, <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=779189>.