

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2022

課題番号：19K24200

研究課題名（和文）漢方薬の適正使用に向けたポリファーマシーの実態解明と実用的な定義の提案

研究課題名（英文）Epidemiological elucidation of the polypharmacy of Kampo medicine

研究代表者

古橋 寛子 (FURUHASHI, Hiroko)

九州大学・医学研究院・学術研究員

研究者番号：40816774

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、近年使用機会が増えている漢方薬の適正使用に向けて、漢方薬の多剤併用実態と漢方薬被処方者の副作用発生実態を明らかにすることをめざした。大学病院の大規模な電子カルテデータを解析したところ、漢方薬被処方者の約20%に多剤併用があること、その併用薬剤数は2剤が最多であること、多剤併用者の半数以上で構成生薬の重複があることなどが明らかになった。副作用発生実態は簡易的な集計に留まり、漢方薬のポリファーマシーの実用的な定義を定めるには至らなかったが、西洋薬のような薬剤数による定義では不十分であり、構成生薬の量や重複状況、対象者の背景情報などを適切に考慮する必要があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は漢方薬のポリファーマシーについて詳細に検討した初めての研究であり、漢方薬の多剤併用が看過できない頻度で発生していることを示した。薬剤の多剤併用予防のための処方チェックにおいて漢方薬は対象外のことが多く、その多剤併用や含有生薬の重複・過量は見過ごされてきた可能性がある。こうした未知の医療課題を提示したのが本研究最大の学術的・社会的意義である。また、本研究では今後漢方薬の多剤併用の具体的な影響を検討する際の要考慮項目も提示した。漢方薬の多剤併用と関連する副作用との関連については後継研究課題で検討予定であり、本研究成果は漢方薬の適正使用に資するエビデンス蓄積の一助にもなったと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to clarify the actual status of multiple Kampo medicine use and the occurrence of adverse events among patients prescribed Kampo medicine.

Analyzing extensive electronic medical record data from a university hospital, we found that around 20% of Kampo medicine recipients took two or more medicines concurrently, most of which used two. Furthermore, it was evident that more than half of those using multiple Kampo medicines were exposed to duplication of the constituent. Although assessing adverse events remained limited to simple aggregation, the results showed that defining Kampo polypharmacy based on the number of medicines, as is done in Western medicine, is inadequate. Instead, the findings suggested that more detailed factors, such as the quantity and duplication of constituents, should be considered in the definition.

研究分野：臨床疫学

キーワード：漢方 生薬 多剤併用 ポリファーマシー 電子カルテデータ リアルワールドデータ

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎え、多剤併用によって副作用の増加などの有害事象が発生する「ポリファーマシー」が医療における課題のひとつになっている。これまで、特に高齢者に対する西洋薬での検討では、薬剤の多剤併用が類似成分の重複による過量投与や薬物相互作用につながり、薬剤数に比例した転倒リスク上昇など健康への悪影響をもたらすと報告されている (Hilmer et al. 2009, Kojima et al. 2012, Maher et al. 2014, Davies et al. 2020)。この対策として、ひとつの薬剤で複数の愁訴・症候に対応する漢方薬が注目されている。

これまではその独特の診断体系や処方のため、西洋医学で用いることが敬遠されてきた漢方薬であるが、日本独自のエキス製剤を用いて西洋医学的発想で病名に対して一対一で処方するという「病名治療」という使い方が、各種ガイドラインへの漢方薬の収載増加などにもなって普及してきた。

ところが、本来想定されていなかった病名治療による漢方薬処方が増えたことで、今度は「漢方薬のポリファーマシー」が懸念されるようになった。すなわち、西洋薬とは異なりひとつの薬剤が複数の生薬で構成されている漢方薬を多剤併用した場合に、意図せず同一あるいは類似の生薬が重複することで西洋薬でのポリファーマシーと同様に副作用のリスク上昇などの害につながる可能性がある。漢方薬のほとんどは西洋医学的には合剤に相当するため、西洋薬よりも構成生薬の重複や過量が起こりやすいことが想定されるが、これまで漢方薬のポリファーマシーについてはほとんど検討されていない。一般的に、漢方薬は副作用が少ないと誤解されているが、間質性肺疾患、肝障害・肝機能異常、偽アルドステロン症などの重篤な副作用の発生も報告されている。今後ますます使用増加が見込まれる漢方薬の適正使用のために、漢方薬の多剤併用状況、多剤併用した場合のリスクを明らかにし、それを評価する手法の確立が不可欠である。

ポリファーマシーに関連する論文数は近年急増しており、注目されている研究分野である。しかし、現時点で統一されたポリファーマシーの定義が定まっていないこと、漢方薬が対象薬にほとんど含まれていないことなど研究上の課題が残っている。何剤以上の併用でポリファーマシーと定義するかには議論の余地があるが、関連する研究では5剤以上とするものが多い (Wastesson et al. 2018)。しかし、漢方薬と西洋薬では処方の根拠となる診断体系や薬剤の処方目標が異なっていること、漢方薬は複数の生薬で構成されており、構成生薬の重複も考慮する必要があることから、西洋薬での基準をそのまま適用するのでは不十分であると考えられる。このため、漢方薬の多剤併用や副作用の実態を明らかにするのみならず、漢方薬のポリファーマシーの適切な定義についても合わせて検討することが、今後の適切なリスク評価のためにも急務である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、多量に蓄積した大学病院の電子カルテデータから漢方薬のポリファーマシーの実態を明らかにすることである。具体的には、漢方薬の多剤併用状況と漢方薬被処方者における副作用の発症状況を明らかにすることをめざす。また、その結果に基づいて、漢方薬のポリファーマシーの実用的な定義を探索する。

3. 研究の方法

研究デザインは電子カルテデータを二次利用した記述疫学研究であり、対象者は2008～2018年に九州大学病院を受診し、漢方薬または生薬を処方されたすべての患者とした。これらの患者の漢方薬処方データ、病名データ、および関連する背景情報の構造化データ(あらかじめ定義され、決められた構造になるように整形された状態で記録されているデータで、フリーテキスト形式ではなく数値やカテゴリーとして格納されているもの)を解析に用いた。なお、本研究は九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会による承認のもとで実施した(2019-085)。

(1) 漢方薬の多剤併用状況

漢方薬処方データを日単位で検討し、対象者の全漢方薬被処方期間中、同一日に漢方薬が複数処方されている日が1日でも存在した場合に漢方薬の多剤併用ありと定義して集計した。

構成生薬についても同様に漢方薬処方データを日単位で検討し、添付文書情報から漢方薬に含まれる各生薬の1日量を算出した。これをもとに、対象者の1日あたりの生薬総量、同一生薬の重複状況を集計した。

より詳細な検討のため、最も多くの漢方薬に含まれている生薬のカンゾウに着目し、漢方薬の多剤併用の有無別に重複・過量状況を集計した。過量の閾値には添付文書で禁忌が設定される値を採用した。

(2) 漢方薬による副作用の発症状況

対象とする副作用候補疾患は、これまでに漢方薬との関連が示唆され、かつ電子カルテの構造化データから定義可能と考えられる疾患として、薬剤性肝障害、薬剤性腎障害、偽アルドステロン症の3つとした。疾患定義に利用可能な項目として病名と検査値の妥当性について検討したところ、これらの病名付与率が非常に低かったため候補疾患を検査値異常のみで定義することとし、それぞれALT高値またはALP高値(肝機能低下)、eGFR低値(腎機能低下)、カリウム低値(低カリウム血症)を代理指標として集計した。

はじめに、探索的な解析として、2008年の1年間をベースライン期間とし、この期間中に漢方薬の多剤併用があり、かつ検査値が正常であった対象者について、その後の2009~2018年の10年間の各副作用候補疾患の発生状況を集計した。次いで、解析期間を分けずに、漢方薬の処方や多剤併用が最初に起こった日を起点とし、それ以降2018年の研究対象期間終了日までの各副作用候補疾患の発生状況も集計した。

(3) 漢方薬のポリファーマシーの実用的な定義

漢方薬の多剤併用状況および漢方薬による副作用の発症状況を考慮し、西洋薬と同様の薬剤数による定義が適切であるかどうかを検討した。また、薬剤数以外に漢方薬特有の考慮すべき要素があるかどうかを検討した。

4. 研究成果

(1) 漢方薬の多剤併用状況

2008~2018年に九州大学病院を受診し、漢方薬または生薬を処方された患者は約2.5万人であった。漢方薬の被処方者は経時的に増加しており、直近では全受診患者の約5%で漢方薬が処方されていた。また、漢方薬が頓服で処方されることはほとんどなく、週・月単位での定期処方が多数であった。

これらの対象者に対する45万件以上の処方データを解析した結果、5人に1人以上で漢方薬の多剤併用があった。その併用薬剤数の内訳をみると2剤が最多であり、西洋薬に比べると多剤併用時の併用薬剤数は少ない傾向であった。多剤併用者のほとんどは単一科からの処方であった一方で、併用薬剤の組み合わせは多様性が高かった。漢方薬でも西洋薬と同様に多剤併用が実際に発生しているものの、その性質は西洋薬とは異なることが示唆された。

漢方薬の構成生薬に関する集計の結果、漢方薬多剤併用者の半数以上に構成生薬の重複がみられた。構成生薬のうち、処方頻度と重複頻度が最も高かったのはカンゾウであった。このため、カンゾウを含む漢方薬の処方データのみ限定して追加解析を実施したところ、約1.6万人のカンゾウ含有漢方薬被処方者のうち、漢方薬の多剤併用は4人に1人以上、カンゾウの重複は7人に1人以上、カンゾウの過量は3人に1人以上でみられた。漢方薬の多剤併用者のほうが漢方薬を1剤のみ処方されている単剤被処方者よりも過量の発生割合が高く、また漢方薬の多剤併用とカンゾウの重複が合併した対象者ではほぼ全員がカンゾウ過量となっていた。一方で、単剤被処方者でもカンゾウの過量は一定数発生していた。

これまで、漢方薬が西洋薬と高頻度で併用されている実態については少数ながら報告されている(Katayama et al. 2013, Yamana et al. 2020)。しかし、漢方薬同士の多剤併用実態については詳細には検討されておらず、本研究が初めての報告である。先行研究とは対象者の性質が異なるため直接的な比較は難しいが、大学病院受診者では一般集団と比較しても漢方薬の多剤併用の発生頻度が高く、さらに多剤併用者では含有生薬の重複・過量の発生頻度も単剤被処方者より高いことがわかった。漢方薬被処方者が経時的に増加していることを考慮すると、漢方薬のポリファーマシーの発生はすでに看過できない状況にあることが示唆された。

西洋薬ではポリファーマシー対策の一環として多くの電子カルテシステムに処方チェック機能が導入されており、同一薬の重複や薬効成分の過量などが医師の処方時に簡単にチェックできる環境が整備されている。しかし、こうした処方チェック機能では、ほとんどの場合漢方薬の構成生薬レベルでの重複や過量のチェックまでは実施されていない。漢方薬の多剤併用が無視できない頻度で発生している現状においては、漢方薬独特の課題として今後の対応が望まれる。

(2) 漢方薬による副作用の発症状況

本解析に当たっては、電子カルテデータの二次利用という本研究の手法上の課題および副作用という対象疾患の特性上の課題のため、副作用候補疾患の定義が難渋した。電子カルテには診療上必要な検査や処方等の情報のみが保存されるため、副作用候補疾患の定義に利用できるデータが限られていたり、データの欠測が多かったりという課題に直面した。また、薬剤による副作用は除外診断で行われること、その記録の多くがフリーテキストなどの非構造化データとして保存されることから、実際には電子カルテの構造化データのみで漢方薬による副作用であると特定することは困難であった。このため、本研究では感度を優先して、時間的に漢方薬処方が疾患発生よりも先行していることのみを条件として、漢方薬被処方者での各副作用候補疾患の発生状況を集計することとした。

漢方薬被処方者における副作用候補疾患の発生状況について、2008年の1年間をベースライン期間としてこの期間に漢方薬多剤併用があり、かつ検査値が正常であった対象者のその後10年間での副作用候補疾患の発生頻度を集計したところ、いずれの疾患の発生も検出できなかった。次いで、期間を分けずに漢方薬の初回処方日以降の副作用候補疾患の発生頻度を集計すると、肝機能低下、低カリウム血症、腎機能低下の順に高く、最も頻度の低い腎機能低下でもおよそ3人に1人程度の割合で発生していた。なお、すべての副作用候補疾患で、漢方薬の多剤併用者での発生頻度は漢方薬被処方者全体での発生頻度よりも低かった。この理由としては、健康状態が悪い人ではそもそも多剤併用を避けられている、多剤併用者では副作用が発生しないようにより注意深く医学的管理がなされているといった可能性が考えられた。

(3) 漢方薬のポリファーマシーの実用的な定義

漢方薬の多剤併用時の併用薬剤数は2剤の併用が最多であったことから、西洋薬の一般的なポリファーマシーの定義に用いられる5剤以上の多剤併用という薬剤数の閾値を適用することは不適當であることが示された。漢方薬の多剤併用状況の解析結果を考慮すると、薬剤単位ではなく構成生薬単位での併用数や量、重複状況など、漢方薬の特徴を反映させた定義が不可欠であることが示唆された。

漢方薬による副作用の発症状況の解析が基礎的な集計に留まったため、漢方薬のポリファーマシーの実用的な定義を一意に定めるには至らなかったが、漢方薬の多剤併用実態の多様性を考慮するためには、構成生薬の量や重複状況に加えて、処方されている漢方薬の対象疾患や併存疾患など、より詳細な対象者の背景情報を考慮する必要があることがわかった。また、漢方薬の多剤併用と副作用との関連を検討する際には、より高度な副作用候補疾患の定義や研究デザイン、解析手法が必要であることも明らかになった。

後継研究課題では本研究課題の成果をもとに、実際に漢方薬の多剤併用が副作用の発生増加につながっているのかを検討していく予定である。電子カルテの構造化データのみを用いてこうした解析を実施することには困難がともなうが、規格化された情報をもとにした解析手法を確立することで他の施設・環境でも同様の研究が容易になり、漢方薬のポリファーマシー研究自体の発展可能性を高めることにもつながると考えられる。

これら一連の研究を通じて、漢方薬の多剤併用やポリファーマシーに関する基礎的な科学的知見を提供することで、個人の特性に応じた漢方薬の適正使用に貢献できる。日本独自の漢方薬はエキス製剤による規格化が功を奏し、近年では欧米でも利用拡大の兆しが見られる。現時点ではまだ十分とはいえない漢方薬の科学的なエビデンスを着実に積み上げていくことで、日本のみならず世界の医療にも貢献できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 古橋 寛子, 木村 一郎, 徳永 章二, 平田 明恵, 中島 直樹
2. 発表標題 電子カルテデータを用いた漢方薬の含有生薬の重複・過量実態の分析
3. 学会等名 第42回医療情報学連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古橋 寛子, 木村 一郎, 奥井 佑, 朴 珍相, 徳永 章二, 中島 直樹
2. 発表標題 漢方薬の多剤併用はどのような条件で起こりやすいか ~診療科と薬剤の観点からの分析~
3. 学会等名 第40回医療情報学連合大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古橋 寛子, 奥井 佑, 朴 珍相, 木村 一郎, 徳永 章二, 中島 直樹
2. 発表標題 電子カルテデータを用いた漢方薬の含有生薬重複状況の分析
3. 学会等名 第24回日本医療情報学会春季学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古橋 寛子, 奥井 佑, 朴 珍相, 徳永 章二, 中島 直樹
2. 発表標題 大規模病院の電子カルテデータをもとにした漢方薬処方の実態調査
3. 学会等名 日本臨床疫学会第3回年次学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 朴 珍相, 奥井 佑, 古橋 寛子, 徳永 章二, 中島 直樹
2. 発表標題 Impact of medical treatment fee restriction on multidrug prescriptions: A time-series analysis using real-world data
3. 学会等名 ISPE 's 12th Asian Conference on Pharmacoepidemiology and 25th Japanese Conference on Pharmacoepidemiology joint meeting (ACPE 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥井 佑, 古橋 寛子, 朴 珍相, 徳永 章二, 中島 直樹
2. 発表標題 Exploring herbs that cause interstitial pneumonia using electronic healthcare record data
3. 学会等名 ISPE 's 12th Asian Conference on Pharmacoepidemiology and 25th Japanese Conference on Pharmacoepidemiology joint meeting (ACPE 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥井 佑, 古橋 寛子, 朴 珍相, 徳永 章二, 中島 直樹
2. 発表標題 Investigating prescription patterns for kampo medicines using a latent dirichlet allocation model
3. 学会等名 ISPE 's 12th Asian Conference on Pharmacoepidemiology and 25th Japanese Conference on Pharmacoepidemiology joint meeting (ACPE 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 朴 珍相, 奥井 佑, 古橋 寛子, 徳永 章二, 中島 直樹
2. 発表標題 Evaluation of polypharmacy in Japan using the national health insurance claims database in 2015-2017
3. 学会等名 12th European Public Health Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古橋 寛子, 奥井 佑, 朴 珍相, 徳永 章二, 中島 直樹
2. 発表標題 電子カルテデータをもとにした漢方薬の多剤併用実態解析の試み
3. 学会等名 第39回医療情報学連合大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------