

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H04122

研究課題名(和文)電子カルテにネストされた実践的臨床試験：システム開発から実証臨床試験実施の研究

研究課題名(英文)EHR-nested pragmatic clinical trial: Development of a system and conducting the trial

研究代表者

古川 壽亮 (Furukawa, Toshiaki)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90275123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,460,000円

研究成果の概要(和文)：電子カルテにネストされた実践的臨床試験として、単極性のうつ病または双極性障害で炭酸リチウムを6ヶ月以上継続して内服している者を対象に、電子カルテシステムおよびそれに連動するサーバーにおいて層別ブロックランダム割付けを行い、介入群には通常治療に加えて電子カルテに連動した採血のリマインドを、対照群には通常治療を、1年半実施した。111人が包含された(介入群56人、対照群55人)。主要評価項目である血清リチウム濃度0.4-1.0 mEq/Lを達成したものは、38人(69.1%)と33人(60.0%)であった(オッズ比2.14, 95%CI: 0.82から5.58)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

- (1) 本邦の精神科日常臨床における電子カルテシステムを利用したランダム化比較試験の実施可能性が確認された
 - (2) 電子カルテシステムを利用した担当医へのリチウム血中濃度採血のリマインドは、血清濃度測定回数を増やすことは確認できたが、炭酸リチウム内服中の気分障害患者のリチウム有効血中濃度の達成ならびに臨床的アウトカムに影響を与えるというエビデンスは得られなかった
- 今後、Every clinical encounter will be an opportunity to advance medicine and healthcareための実践的臨床試験が広がることが期待される

研究成果の概要(英文)：To test the feasibility of the electronic health record-nested pragmatic trial, we conducted an unblinded, single-center, EHR-nested, parallel-group, superiority randomized controlled trial comparing EHR-nested reminders with usual care in adult patients receiving lithium maintenance therapy for mood disorders. 111 patients were enrolled, of whom 56 patients were assigned to the reminder group, and 55 patients were assigned to the usual care group. At the follow-up, 38 (69.1%) patients in the reminder group and 33 (60.0%) patients in the usual care group achieved the primary outcome (odds ratio 2.14, 95% CI 0.82-5.58, $P=0.12$). The median number of serum lithium monitoring was 2 in the reminder group and 0 in the usual care group (rate ratio 3.62; 95% CI 2.47-5.29, $P<0.001$).

研究分野：精神医学

キーワード：電子カルテ 臨床試験 リチウム血中濃度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

無作為割り付け比較試験 (randomized controlled trial: RCT) は、医療介入の効果を検証するゴールドスタンダードとされる。しかし、近年、その外的妥当性への疑念、コスト高騰、さらには実地臨床への波及効果などの点から RCT はひとつの限界にぶつかっている。しかし、電子カルテの普及に伴い、電子カルテにネストされた実践的臨床試験 (Electronic Health Record (EHR)-nested practical trial) を行えば、これらの限界を克服できる可能性がある。そこで、われわれは、

電子カルテ統合システムを利用し、ポイントオブケアで同意取得、無作為割り付け、アウトカム収集を行うユーザーインターフェースを作成し、患者ケアに資する実践的臨床試験を実施した。

2. 研究の目的

具体的には、電子カルテにネストされた実践的臨床試験として、H 県 T 病院精神科において、炭酸リチウム製剤長期内服中の気分障害患者に対する採血リマインドシステムの有効性を検証する無作為割り付け比較試験を実施した。

3. 研究の方法

試験デザイン：単施設並行群間非マスク化層別ブロック無作為割り付け比較試験

対象患者主要包含基準：

- 1) 同意時に 18 歳以上の男女
- 2) 主診断が単極性の双うつ病または双極性障害 (DSM-5) である者
- 3) 炭酸リチウムを 6 ヶ月以上継続して内服している者
- 4) 18 ヶ月以上の炭酸リチウム内服継続が必要な者 (担当医師の判断による)

システム：

電子カルテおよびサーバーにおいて、まず翌日受診予定の患者のうち、試験参加に関する項目が「包含基準に該当しない・または除外基準に該当、試験参加を拒否、試験に同意、試験に参加したが同意を撤回」のいずれでもなく、気分(感情)障害 (ICD-10: F30-39) の病名をもち、かつ 180 日以内に 2 回以上の炭酸リチウムの処方歴のある患者に対して、本試験の説明文書および同意書を決まった時間に (各対象者につき 1 回) プリントアウト出力し、担当医はこれを元に適切と判断される対象者に説明を行い同意を取得する。同意取得集団の対象者が同意取得日の 4 ヶ月後から 8 ヶ月の間に受診予約がされた時点で、アプリは半構造化面接 PRIME-MD に基づく診断名 (双うつ病、双極性障害 (I/II 型))、ベースラインのリチウム血中濃度 (基準範囲内、基準範囲未満、基準範囲より高い) の層別にブロックランダム化を行う。

介入群に対しては、システムは、以下の 2 段階のリマインドを行い、これにより、医師の意識のみでなく、患者のアドヒアランスも向上することが期待される。

リマインド A 「次回外来受診時にリチウム血中濃度を測定する事について患者さんへのリマインドをお願いします。次回受診予定日が前回の血中濃度測定から 8 ヶ月後以降の場合本日リチウム血中濃度測定をご提案下さい。検査を実施するかどうかは担当医師と患者さんで相談して決めていただけます。」

リマインド B 「本日外来受診時にリチウム血中濃度を測定する事について患者さんへのご提案をお願いします。検査を実施するかどうかは担当医師と患者さんで相談して決めていただけます。」

評価項目：

主要評価項目はリチウム血中濃度 0.4-1.0mEq/L の達成。同意取得日から 18 ヶ月から 24 ヶ月の期間中の最初の受診予定日に、介入群・対照群を問わず全ての患者に観察期間の終了を通知し、最終評価のための血液検査を指示するための用紙を出力する。この際には最終のリチウム血中濃度測定日からの期間は問わない。受診予定日当日または 1 週間以内に検査を行うこととし、この期間内に検査が行われなかった場合は欠測として扱う。

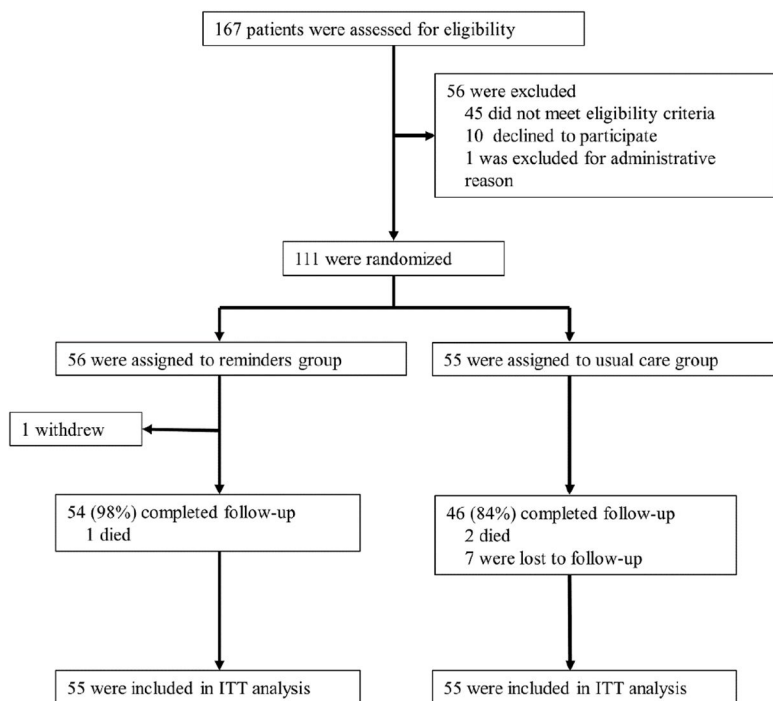
副次評価項目として、

- 1) 同意日から 18 ヶ月の期間中におけるリチウム血中濃度測定回数
- 2) 同意日から 18 ヶ月の期間中における双うつ病または双極性障害増悪の有無 (入院、リチウムの増量、または抗精神病薬、気分安定薬 (バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリジン) または抗うつ薬の追加または増量)

3) 同意日から 18 ヶ月の期間中における炭酸リチウム製剤処方日数の割合 (Proportion of days covered: PDC) (32)

4. 研究成果

2018 年 11 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までの間に合計 111 人の参加を得、2021 年 9 月 10 日までに全例の追跡を終了した。



ベースラインの患者特性は

Table 1. Baseline characteristics of patients.

	Reminders group (N=55)	Usual care group (N=55)
Age (years), mean (SD)	58.2 (14.9)	55.7 (15.3)
Male sex, n (%)	24 (43.6)	23 (41.8)
Diagnosis, n (%)		
Bipolar I disorder	23 (41.8)	25 (45.5)
Bipolar II disorder	20 (36.4)	16 (29.1)
Recurrent major depression	12 (21.8)	14 (25.5)
Baseline lithium level (mEq/L)	0.62 (0.26)	0.60 (0.23)
Baseline lithium level category, n (%)		
Normal (0.4-1.0 mEq/L)	39 (70.9)	42 (76.4)
Low (<0.4 mEq/L)	11 (20.0)	11 (20.0)
High (>1.0 mEq/L)	5 (9.1)	2 (3.6)
Baseline lithium level (mEq/L), mean (SD)		
Overall	0.62 (0.26)	0.6 (0.23)
Normal (0.4-1.0 mEq/L)	0.65 (0.14)	0.66 (0.15)
Low (<0.4 mEq/L)	0.26 (0.1)	0.27 (0.14)
High (>1.0 mEq/L)	1.11 (0.1)	1.06 (0.03)
Laboratory data, mean (SD)		
Aspartate aminotransferase (mg/dL)	23.2 (8.4)	22.5 (8.7)
Alanine aminotransferase (mg/dL)	23.2 (14.6)	25 (21.2)
Serum creatinine level (mg/dL)	0.78 (0.17)	0.79 (0.19)
eGFR ^a (mL/min/1.73 m ²)	71.2 (16.3)	71.2 (16.7)
Concomitant drugs, n (%)		
Antipsychotics	30 (54.6)	33 (60.0)
Antidepressants	15 (27.3)	15 (27.3)
Mood stabilizers	25 (45.5)	26 (47.3)

^aeGFR: estimated glomerular filtration rate.

の通りであった。

主要目的である血清リチウム濃度 0.4-1.0 mEq/L を達成したものは、38 人(69.1%)と 33 人 (60.0%)であった(オッズ比 2.14, 95%CI: 0.82 から 5.58, P=0.12)。リチウム血清濃度測定回数は、中央値にしてそれぞれ 2 回と 0 回であった(レート比 3.62, 95%CI: 2.47 から, P<0.001)。気分障害の増悪率はそれぞれ 17 (31.5%)、16 (34.8%)であった (オッズ比 0.97, 95%CI: 0.42 から 2.28, P=0.95)。

Table 2. Primary and secondary outcomes.

	Reminders group (N=55)	Usual care group (N=55)	Effect size (95% CI)	P value
Primary outcome^a				
Achievement of therapeutic serum lithium level, n (%)	38 (69.1)	33 (60.0)	2.14 (0.82 to 5.58)	.12
Secondary outcomes				
Number of serum lithium monitoring, median (IQR) ^b	2 (2-3)	0 (0-1)	3.62 (2.47 to 5.29)	<.001
Exacerbation of mood disorders, n (%) ^a	17 (31.5)	16 (34.8)	0.97 (0.42 to 2.28)	.95
Proportion of days covered, median (IQR) ^c	1.0 (0.99-1)	1.0 (0.99-1)	0.016 (0.046 to 0.014)	.28
eGFR ^d level, mean (SD) ^c	71.6 (20)	69.8 (16.4)	1.80 (5.36 to 8.96)	.62
Thyrotropin level, mean (SD) ^c	2.61 (2.66)	2.46 (1.62)	0.167 (0.71 to 1.05)	.71
Serum lithium level, mean (SD) ^c	0.57 (0.25)	0.56 (0.23)	0.026 (0.058 to 0.109)	.55

^aThe effect sizes of the primary outcome and exacerbation of mood disorders are expressed as odds ratios with 95% CIs.

^bThe effect size of the number of serum lithium monitoring is expressed as a rate ratio with 95% CI.

^cThe effect sizes of the proportion of days covered, eGFR level, and thyrotropin level are expressed as β -coefficients with 95% CIs.

^deGFR: estimated glomerular filtration rate.

[結論]

- (1) 本邦の精神科日常臨床における電子カルテシステムを利用したランダム化比較試験の実施可能性が確認された
- (2) 電子カルテシステムを利用した担当医へのリチウム血中濃度採血のリマインドは、血清濃度測定回数を増やすことは確認できたが、炭酸リチウム内服中の気分障害患者のリチウム有効血中濃度の達成ならびに臨床的アウトカムに影響を与えるというエビデンスは得られなかった

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Seki Tomotsugu, Aki Morio, Kawashima Hirotsugu, Miki Tomotaka, Tanaka Shiro, Kawakami Koji, Furukawa Toshi A.	4. 巻 20
2. 論文標題 Electronic health record nested pragmatic randomized controlled trial of a reminder system for serum lithium level monitoring in patients with mood disorder: KONOTORI study protocol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 706
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13063-019-3847-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Seki Tomotsugu, Aki Morio, Furukawa Toshi A, Kawashima Hirotsugu, Miki Tomotaka, Sawaki Yujin, Ando Takaaki, Katsuragi Kentaro, Kawashima Takahiko, Ueno Senkei, Miyagi Takashi, Noma Shun'ichi, Tanaka Shiro, Kawakami Koji	4. 巻 25
2. 論文標題 Electronic Health Record?Nested Reminders for Serum Lithium Level Monitoring in Patients With Mood Disorder: Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Medical Internet Research	6. 最初と最後の頁 e40595 ~ e40595
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2196/40595	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	川上 浩司 (Kawakami Koji) (70422318)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	渡辺 範雄 (Watanabe Norio) (20464563)	京都大学・医学研究科・客員研究員 (14301)	

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
---------	---------