

令和 6 年 5 月 10 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10509

研究課題名（和文）精神科および循環器内科領域における電子カルテにネストされた実践的臨床試験

研究課題名（英文）Electronic Health Record-Nested Pragmatic Randomized Controlled Trial in Psychiatry and Cardiology

研究代表者

関 知嗣（Seki, Tomotsugu）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・特任助教

研究者番号：30837894

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々は電子カルテなどの医療情報（Electronic Health Record: EHR）を利用して、ランダム化比較試験における対象者のスクリーニング、ランダム化、介入およびデータ収集を自動化することで効率的かつ低コストでの実施を可能にする、EHR-nested pragmatic RCTシステムを開発し、リチウム血中濃度のモニタリングにおけるリマインダの有効性を評価する単施設非盲検並行群間ランダム化比較試験を実施した。本介入は、主要アウトカムである血清リチウム濃度の目標血中濃度の達成を増加させなかった一方、重要な副次的アウトカムである血清リチウムのモニタリング回数を増加させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

EHRを用いたリマインドという比較的単純で安価な介入は、血清リチウム濃度の目標血中濃度の達成を増加させなかったが、一方で血清リチウムのモニタリング回数を有意に増加させた。本介入はリチウム維持療法を受けている気分障害を有する成人患者の診療の質を改善するのに有用であり、他の課題にも応用できる可能性がある。また循環器内科領域において実施した複数の予備的研究をもとに、今後循環器内科領域でも同様のpragmatic RCTの実施を予定している。

研究成果の概要（英文）：We developed a computer system using electronic health records (EHR) to automate screening, randomization, intervention, and data collection in randomized controlled trials (RCTs). We conducted a single-center, open-label, parallel-group pragmatic RCT to show the effectiveness of reminders for serum lithium monitoring in patients with mood disorders on lithium maintenance therapy. This simple and inexpensive EHR-based reminders did not increase the achievement of the primary outcome (target serum lithium concentrations), while it did increase the number of serum lithium monitoring. This EHR-nested system was useful for improving the quality of care in psychiatry, and may be applicable to other clinical settings. In addition, we are planning to conduct the next pragmatic RCT in cardiology based on findings of our preliminary studies.

研究分野：臨床疫学

キーワード：ランダム化比較試験 Electronic Health Record 気分障害 循環器内科

## 1. 研究開始当初の背景

### 1-1. 電子カルテを利用した実践的ランダム化比較試験について

ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) は介入効果を検証するためのゴールドスタンダードだが、実現可能性 (十分なサンプルサイズの確保) や外的妥当性 (実臨床とはかけ離れた理想的な患者のみが組み入れられる) が低いという問題がある。

上記の問題を解決する一つの方法として、電子カルテなどの医療情報 (Electronic Health Record: EHR) を利用して対象者のスクリーニング、ランダム化、介入およびデータ収集の一部またはすべてを自動化することで、効率的かつ低コストに RCT を実施する、EHR-nested pragmatic RCT という方法が近年提案されている (Fiore LD, Lavori PW. NEJM, 2016)。

欧米では多くの事例があり現在までに 200 本以上の論文が出版されている一方、本邦における事例は研究開始当初には存在せず、その実現可能性は不明であった。

### 1-2. 炭酸リチウム製剤長期内服中の気分障害患者に対する血中濃度モニタリングについて

炭酸リチウムは双極症および難治性うつ病の主要な治療薬でありある。その一方で有効血中濃度が狭くリチウム中毒のリスクがある。そのためリチウム維持療法を受けている気分障害患者に対して、ガイドラインでは 3~6 ヶ月ごとに血清リチウムをモニタリングすることが推奨されている。しかし実際の臨床現場におけるモニタリングは不十分であり、本邦においても約 85% の患者においてモニタリングの頻度が年 1 回以下であったと報告されている (Ooba N, Ther Drug Monit, 2018)。

## 2. 研究の目的

本研究は以下の 2 点を目的として実施された。

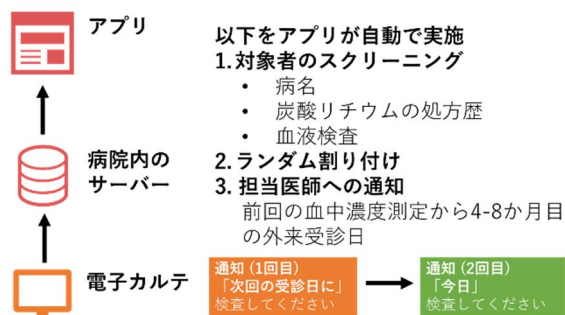
2.1. 本邦における EHR-nested pragmatic RCT の実現可能性を検証する事

2.2. リチウム血中濃度のモニタリングにおける EHR を用いたリマインドシステムが、患者アウトカムを改善させることができるかを検討する事

## 3. 研究の方法

### 3.1. EHR を用いたリマインドシステムの開発

本研究では、下図の通り電子カルテの情報をもとに対象者のスクリーニング、ランダム割付け、介入 (担当医師への通知) を行うシステムを開発した。



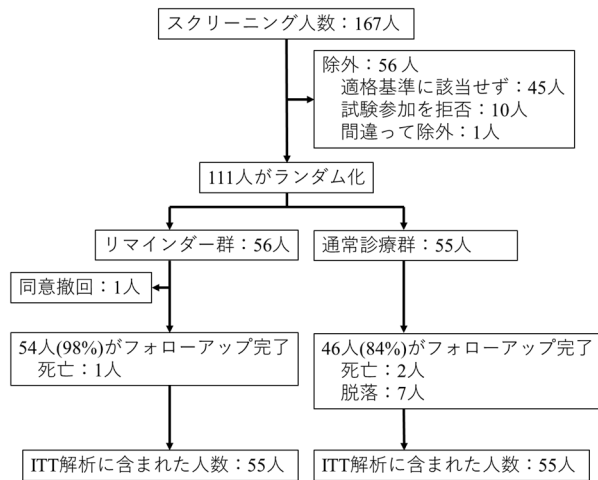
図：EHR を用いたリマインドシステムの概要

### 3.2. 炭酸リチウム製剤長期内服中の気分障害患者に対する電子カルテを用いた採血リマインドシステムに関するランダム化比較試験

本研究は兵庫県豊岡市の 3 次医療機関である公立豊岡病院精神科にて実施された、単施設非盲検並行群間ランダム化比較試験である。対象患者は、気分障害 (双極 I 型障害、双極 II 型障害、または大うつ病) に対してリチウム維持療法を受けている成人患者 111 人である。EHR を利用したリチウム血中濃度のリマインドを行う加入群と通常診療を行う対照群に層別ブロックランダム化を行った。主要アウトカムは登録から 18 ヶ月後の血清リチウム濃度 0.4-1.0mEq/L の達成とした。主な副次的アウトカムは、(1) 初回および最終モニタリングを除いたリチウム血中濃度モニタリングの回数、(2) 入院、リチウム投与量の増加、抗精神病薬または気分安定薬の追加、抗うつ薬の追加または増加によって定義される試験期間中の気分障害の増悪、および (3) 試験期間中の炭酸リチウム処方日数とした。

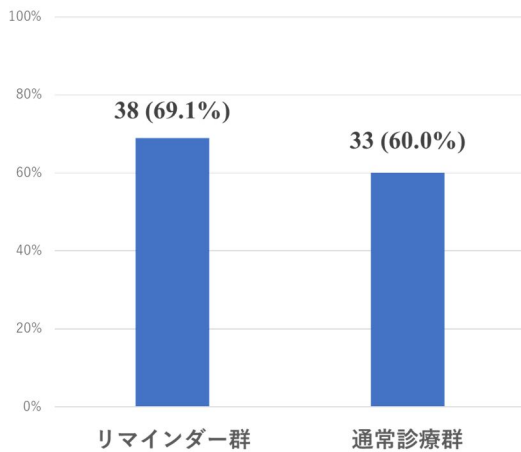
## 4. 研究成果

本研究に組み入れられた 111 名の患者のうち、合計 56 例がリマインド群に、55 例が通常ケア群に割り付けられたが、リマインド群のうち 1 名が途中で脱落した。



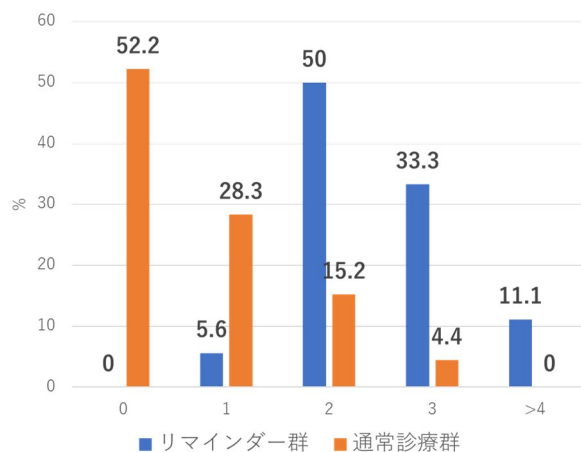
図：本研究のフローチャート

18 カ月後のフォローアップにて、リマインド群 38 例 (69.1%)、通常ケア群 33 例 (60.0%) が主要アウトカムを達成したが、両群に統計学的有意差は認められなかった (オッズ比: 2.14、95% 信頼区間: 0.82-5.58、 $P = .12$ )



図：主要評価項目 (18 カ月後の血清リチウム濃度 0.4-1.0mEq/L の達成)

一方副次的アウトカムである血清リチウムのモニタリング回数の中央値は、リマインド群で 2 回、通常ケア群で 0 回であり、リマインド群で有意に多かった (率比: 3.62、95% 信頼区間: 2.47-5.29、 $P < .001$ )



図：リチウムモニタリング回数

気分障害の増悪は、リマインド群で 17 例 (31.5%)、通常ケア群で 16 例 (34.8%) にみられたが、両群に差はみられなかった (オッズ比: 0.97、95%CI: 0.42-2.28、 $P = .95$ )

EHR を用いたリマインドという比較的単純で安価な介入は、血清リチウム濃度の目標血中濃度の達成を増加させなかった一方、血清リチウムのモニタリング回数を有意に増加させた。本介入はリチウム維持療法を受けている気分障害を有する成人患者の診療の質を改善するのに有用であり、他の課題にも応用できる可能性があると考えられた。

また循環器内科領域にて以下の予備的研究を実施した。

- (1) Japanese CTO-PCI Expert Registry において、冠動脈慢性完全閉塞病変に対する経皮的冠動脈インターベンションの内 13%が不適切であった事を報告した。
- (2) 系統的レビューおよびメタ解析にて、安定冠動脈疾患に対する PCI は健康関連 QOL を有意に改善するものの、その効果は小さいことを報告した。
- (3) 「安定冠動脈疾患に対する心臓リハビリテーションの有効性・安全性に関する単群前向き介入研究」の組み入れを 2022 年 4 月より開始、2023 年 3 月にプロトコル論文を出版した。2024 年 3 月に対象者の組み入れを終了し、フォローアップの完了および解析後に最終結果を報告予定である。

以上の研究をもとに、循環器内科においても今後同様の pragmatic RCT の実施を計画中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Seki T, Aki M, Furukawa TA, Kawashima H, Miki T, Sawaki Y, et al.	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 -
1. 著者名 Seki T, Murata M, Takabayashi K, Yanagisawa T, Ogiwara M, Kurimoto R, et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Cardiac Rehabilitation for Patients With Stable Ischemic Heart Disease Without Revascularization Rationale and Design of a Single-Arm Pilot Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 90 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-22-0131	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, Tokumasu Hironobu, Tanaka Hiroyuki, Katoh Harumi, Kawakami Koji	4. 巻 86
2. 論文標題 Appropriateness of Percutaneous Coronary Intervention Performed by Japanese Expert Operators in Patients With Chronic Total Occlusion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 799 ~ 807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0483	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, Takeuchi Masato, Kawasoe Shin, Takeuchi Kazufumi, Miki Ryusuke, Ueshima Kenji, Kawakami Koji	4. 巻 3
2. 論文標題 Survival Benefits of Outpatient Cardiac Rehabilitation after Acute Myocardial Infarction: Propensity Analysis Using Japanese Administrative Database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Clinical Epidemiology	6. 最初と最後の頁 10 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.37737/ace.3.1_10	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 Tomotsugu Seki, Morio Aki, Hirotsugu Kawashima, Tomotaka Miki, Shiro Tanaka, Koji Kawakami, Toshi A. Furukawa.	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 Hirao Yu, Seki Tomotsugu, Watanabe Norio, Matoba Satoaki	4. 巻 39
2. 論文標題 Health-Related Quality of Life After Percutaneous Coronary Intervention for Stable Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1539 ~ 1548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjca.2023.06.429	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Tomotsugu Seki, Hiroyuki Tanaka, Harumi Katoh
2. 発表標題 Appropriateness of Percutaneous Coronary Intervention Performed by Japanese Expert Operators in Patients with Chronic Total Occlusion
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 関知嗣
2. 発表標題 炭酸リチウム長期内服中の気分障害に対する採血リマインドの有効性：電子カルテを用いた臨床試験プロトコル
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 Morio Aki
2. 発表標題 Study protocol of electronic health record nested pragmatic randomized controlled trial of reminder system for serum lithium level monitoring
3. 学会等名 ACPE2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomotsugu Seki, Masato Takeuchi, Shin Kawasoe, Kazufumi Takeuchi, Ryusuke Miki, Kenji Ueshima, Koji Kawakami
2. 発表標題 Association of outpatient cardiac rehabilitation with mortality and morbidities in patients with acute myocardial infarction
3. 学会等名 ESC2019 (国際学会)
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
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	古川 壽亮  (Furukawa Toshiaki)  (90275123)	京都大学・医学研究科・名誉教授    (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
---------	---------