

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860484

研究課題名(和文) 集中治療室(ICU, NICU)における薬剤性有害事象に関する臨床疫学研究

研究課題名(英文) Epidemiology of Adverse Drug Event in intensive care unit (ICU) and neonatal ICU (NICU)

研究代表者

太田 好紀(OHTA, Yoshinori)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：10516404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：薬剤性有害事象(ADE)に関する多施設コホート研究をICU・NICU患者を対象に実施した。ICUでは100患者あたり21.6件、1000患者日あたり30.6件、NICUでは100患者あたり27.2件、1000患者日あたり10.9件のADEが発生していた。ICU入室後3日以内に死亡した38人を除外した場合、ICU死亡率はADEが発生した患者群は17%、ADEが発生しなかった患者群は7%であった($p=0.003$)。ICU滞在日数はADEが発生した患者群で13日、ADEが発生しなかった患者群で2日であった($p<0.0001$)。これらよりICUとNICUにおけるADEが重要であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the epidemiology of Adverse Drug Events (ADEs) in the ICUs and NICUs as well as their impact on morbidity and mortality. We analyzed the data of the Japan Adverse Drug Events (JADE) study, a multicenter cohort study, and we used the length of ICU stay as morbidity. The incidents of ADEs in ICUs was 30.6 ADEs per 1000 patient-days and 21.6 ADEs per 100 admission, and in NICUs was 10.9 ADEs per 1000 patient-days and 27.2 ADEs per 100 admission. Excluding 38 deaths within 3 days after admission, 12 patients (17%) died among the 70 patients who had at least one ADE during their ICU stay and 23 (7%) died among 351 without an ADE ($p=0.003$). The median ICU stay of patients with at least one ADE was 13 days, while it was only 2 days in the remainder ($p<0.0001$). ADEs were especially important in ICUs and NICUs.

研究分野：内科学、集中治療医学、麻酔科学、救急医学

キーワード：臨床疫学研究 医療の質 薬剤性有害事象 集中治療

1. 研究開始当初の背景

集中治療領域における医療の質は、Intensive Care Unit (ICU) または Neonatal Intensive Care Unit (NICU) の滞在日数ならびに死亡率の減少で評価される。これらに関連する要因として、患者の重症度や合併症に注目し、どのような患者背景因子が滞在日数ならびに死亡率に影響するかという検討は多数報告されている (Crit Care Med 1985、Intensive Care Med 1999)。

また、近年では、1991年に米国から報告された Harvard Medical Practice Study (N Engl J Med 1991) を筆頭に、医原性有害事象に関する研究が盛んに行われ、医原性有害事象が長期入院や患者死亡の原因の一つであることが明らかとなっている。特に、医原性有害事象の中でも、頻度が最も高い薬剤性有害事象 (Adverse Drug Event: ADE) は、決してまれな事象ではなく、全ての診療現場において、一定の頻度で発生するコモンな事象であることが世界の共通認識となりつつある。しかし、本邦の ICU (NICU) において、この ADE や薬剤関連エラー (Medication Error: ME) の発生頻度、また国際的にも滞在日数や死亡率にどのように影響しているかを明らかにした研究はこれまでには見られなかった。

2. 研究の目的

集中治療領域の医療の質を向上するためには、集中治療領域の現状を明らかにすることが不可欠であると考え、本研究の着想に至った。集中治療領域における医療安全の現状を明らかにする臨床疫学研究プロジェクトとして、我々のグループの森本剛教授らによって確立された、科学的で信頼性の高い臨床疫学的手法 (Qual Saf Health Care 2004) を用い、本邦の ICU (NICU) における ADE や ME の発生頻度、それらが及ぼす滞在日数や死亡率の影響を明らかにする事を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン:

多施設ヒストリカルコホート研究

(2) 研究施設:

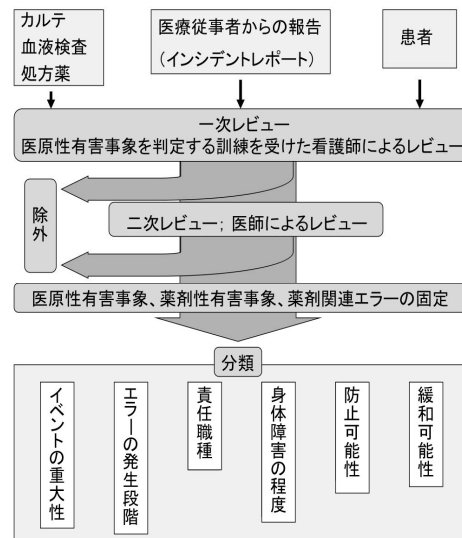
市中病院計3施設のICU並びに、市中病院と大学病院計2施設のNICU

(3) 研究対象者:

研究期間中に上記対象施設に入院した全患者

(4) データ収集及び解析:

ADE や ME を科学的、客観的にかつ再現性高く同定するために、森本剛教授らによって確立された方法 (Qual Saf Health Care 2004) に基づき遂行した。



上記方法論に基づき作成されたトレーニングマニュアルを用いて、事前に十分に訓練されたレビューワーにより収集された一次データを使用した。この一次データ全てについて、独立した医師がレビューを行い、ICU入室時の患者の重症度や、合併症をはじめとした臨床状況を詳細に再評価すると共に、ICUにおける滞在日数、死亡率を確定した。更に、ICUとNICUにおけるADEならびにMEの測定を行い、ADEの発生が、メインアウトカムであるICU滞在日数ならびに死亡率に及ぼす影響について詳細に検討し、データベースを作成した。データベース完成後に、ICU滞在日数と死亡率をメインアウトカムとし、ADEがそれらに及ぼす影響を検討した。更に、ICU入室時の患者の重症度や

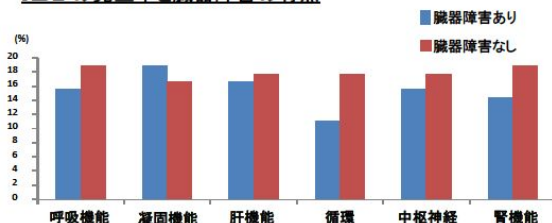
合併症と、ADEの発生や、その重症度との関連について、記述統計、多変量モデルを用いたCoxハザード解析、線形回帰分析を行った。

4. 研究成果

ICUにおける対象患者は459人、3231患者日であった。平均年齢は66歳、ICUの内訳は内科疾患を中心とする内科系が263人(57%)、手術後を中心とする外科系が196人(43%)であった。全体のうち384人(84%)は緊急のICU入室であった。sepsis-related organ failure assessment(SOFA)スコアを基に患者の臓器障害を分類したところ、ICU入室患者の内、障害のある臓器数の中央値は2であり、臓器障害別の患者数は呼吸機能障害(PaO₂/FiO₂≤400mmHg)が306人(67%)、凝固機能障害(血小板≤150×10³/μL)が88人(19%)、肝機能障害(ビリルビン≥1.2mg/dL)が73人(17%)、循環障害(平均血圧<70mmHg)が79人(17%)、中枢神経障害(GCS≤14)が211人(46%)、腎機能障害(Cr≥1.2mg/dL)が152人(33%)であった。

ADEは70人(15%)に99件発生し、発生率は1000患者日あたり30.6件、100患者あたり21.6件であった。MEは50人(11%)に55件発生し、発生率は1000患者日あたり17.0件、100患者あたり12.0件であった。ICUに入室してからADEが発生するまでの日数の中央値は3日であった。

ADEの発生率と臓器障害の有無



上記に示すように、ADEは臓器障害の有無に関連性は認めなかった($p=0.7$)。65歳以上の高齢者で発生しやすい傾向があり($p=0.07$)、ICUへの緊急入室患者においてADEの発生は有意であった($p=0.0008$)。また、担

当医の経験年数が高い事はADEを軽減する($p=0.01$)ことも明らかにした。致死性的もしくは生命を脅かす重篤なADEは7人に7件(7%)発生し、最も頻度の高い症状は肝機能障害と消化器症状で、それぞれ29%であった。

ADEの有無で死亡率に有意な差は認めなかったが、ICU滞在日数はADEが発生する場合の中央値は13日、発生しない場合は2日と滞在日数が長くなることを明らかにした($p<0.0001$)。

NICUにおける対象患者は169人、4214患者日であった。ADEは46件発生し、その発生率は1000患者日あたり10.9件、100人あたり27.2件であった。MEは148件発生し、その発生率は1000患者日あたり35.1件、100人あたり87.6であった。

このことから、ICU、NICUにおいてADE、MEはコモンであることが明らかになった。ICUでは患者の重症度とADEに関連を認めなかったが、ICUへの緊急入室に対策を講じることは、ADEを減少させる可能性がある。また、ADEを減少させるには担当医の経験年数が高い事も重要であり、これらによって、ADEが減少することはICU滞在日数を減少させることに繋がる。今後も患者の予後を改善させるために、介入も含めた、さらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Ohta Y, Miki I, Kimura T, Abe M, Sakuma M, Koike K, Morimoto T. Epidemiology of adverse events and medical errors in the care of cardiology patients. J Patient Saf, 査読有,2016 (in press).
Ohta Y, Sakuma M, Koike K, Bates DW, Morimoto T. Influence of adverse drug events on morbidity and mortality in

intensive care units: the JADE study. Int J Qual Health Care, 査読有, 2014;26:573-8.

DOI:10.1093/intqhc/mzu081.

Sakuma M, Ida H, Nakamura T, Ohta Y, Yamamoto K, Seki S, Hiroi K, Kikuchi K, Nakayama K, Bates DW, Morimoto T. Adverse drug events and medication errors in Japanese pediatric inpatients: A retrospective cohort study. BMJ Qual Saf, 査読有, 2014;23:830-7.

DOI:10.1136/bmjqs-2013-002658.

[学会発表](計 10 件)

Ohta Y, Sakuma M, Bates DW, Morimoto T. The Epidemiology of adverse events in ICU patients in Japan: The JET Study. 32nd International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Doha, Qatar. October 4-7, 2015.

Morimoto T, Ohta Y, Sakuma M, Bates DW. Epidemiology of medical errors among inpatients in Japan: The JET Study. 32nd International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Doha, Qatar. October 4-7, 2015.

太田好紀, 作間未織, David W Bates, 森本剛. ICUにおける薬剤性有害事象の疫学研究. 日本麻酔科学会第62回学術集会. 2015年5月28-30日. 神戸ポートピアホテル, 兵庫

Ohta Y, Sakuma M, Bates DW, Morimoto T. The epidemiology of operation related medical errors in inpatients in Japan: the JET Study. 35th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels, Belgium. March 17-20, 2015.

Ohta Y, Sakuma M, Bates DW, Morimoto T. The epidemiology of operation related adverse events in inpatients: the JET Study. 31th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Rio de Janeiro, Brazil. October 5-8, 2014.

Morimoto T, Sakuma M, Ohta Y, Bates DW. Incidence and nature of injuries due to medical care in Japan: the JET Study. 31th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Rio de Janeiro, Brazil. October 5-8, 2014.

Sakuma M, Ohta Y, Bates DW, Morimoto T. The implementation of decision support system for reducing adverse drug events and medication errors in Japanese inpatients: the JADE Study.

31th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Rio de Janeiro, Brazil. October 5-8, 2014.

Ohta Y, Sakuma M, Bates DW, Morimoto T. The epidemiology of medication errors in intensive care units in Japan: the JADE Study. 30th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Edinburgh, UK. October 13-16, 2013.

Morimoto T, Sakuma M, Ohta Y, Bates DW. Incidence of adverse events and medical errors in Japan: the JET Study. 30th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Edinburgh, UK. October 13-16, 2013.

Sakuma M, Ohta Y, Ida H, Morimoto T. The epidemiology of medication errors in the neonatal intensive care units in Japan: the JADE Study. 30th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Edinburgh, UK. October 13-16, 2013.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

太田 好紀 (OHTA, Yoshinori)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号: 10516404