

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293159

研究課題名(和文)臨床決断支援システムを用いた薬剤性有害事象対策の有効性に関する研究

研究課題名(英文)Effectiveness of clinical decision support system to prevent adverse drug events

研究代表者

森本 剛 (Morimoto, Takeshi)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：30378640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、薬剤による有害事象やエラーが発生しやすい状況を予測する臨床決断支援システムを開発し、そのシステムを電子カルテ及びオーダーリングシステムに導入し、自動的に医療従事者に警告することで、実際に薬剤による有害事象やエラーが減少するかどうかを検証する研究である。

本研究では、腎機能に基づいて用量調整が必要な薬剤のガイド及び抗菌薬による下痢の警告を行った。腎機能に基づいて用量調整が必要な薬剤については適正処方率が増加し、これに伴い、入院中の腎機能の悪化を防止する傾向が認められた。一方で、抗菌薬投与患者における下痢の頻度については変化がなかった。

研究成果の概要(英文)：We developed the clinical decision support system which predict the situation of high risk of adverse drug events and medication errors. We installed such system into the electronic health records and computerized physician ordering system which automatically alerted the healthcare professionals. We attested the effectiveness the system in terms of reduction of adverse drug events and medication errors.

We first developed the guidance system to adjust the doses of drugs according to renal function and alert the occurrence of antibiotics-associated diarrhea. As a result, the proportion of appropriate doses of medication was increased and the deterioration of renal function among admitted patients were decreased. On the other hand, the frequency of antibiotics-associated diarrhea did not change.

研究分野：総合内科、臨床疫学、生物統計学、医療の質

キーワード：臨床決断支援システム 薬剤性有害事象 医療安全 医療の質

1. 研究開始当初の背景

薬剤性有害事象は、医療行為による有害事象のうち、最も頻度が高いことが報告されている (Leape LL. N Engl J Med 1991)。研究代表者は薬剤性有害事象に関する多施設前向きコホート研究 Japan Adverse Drug Events Study (JADE Study) を実施し、薬剤性有害事象が 100 入院患者あたり 29 件、1000 患者日あたり 17 件発生しており、多くの入院患者が何らかの薬剤性有害事象を経験していることを明らかにした (Morimoto T. J Gen Intern Med 2011)。また、薬剤性有害事象のうち、人的なエラー (薬剤関連エラー) が関与していたものは 14% あり、有害事象を伴わないエラー (未然に中断など) も含めると 100 入院患者あたり 15 件のエラーが発生していた。エラーの 2/3 は薬剤の処方指示の際に発生しており、また、薬剤性有害事象や薬剤関連エラーが発生しやすい危険因子なども明らかとなっており、これらの臨床疫学データを日常診療に生かす実証研究が喫緊の課題である。

欧米においては、臨床決断支援システムを加えたオーダリングシステムの導入で、薬剤性有害事象が減少するかどうか評価されているが、その多くは薬剤関連エラーという“プロセス”の評価が多く、実際の“アウトカム”としての薬剤性有害事象の減少に結びつくかどうかは明らかでない (Wolfstadt JI. J Gen Intern Med 2008 ; Gurwitz JH. J Am Geriatr Soc 2008)。

研究代表者は JADE Study において、薬剤性有害事象の発生予測モデルの作成に成功し、入院時に患者の背景や診療環境から入院中に患者に発生する薬剤性有害事象の発生率を定量的に予測できることを検証した (Sakuma M. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012)。

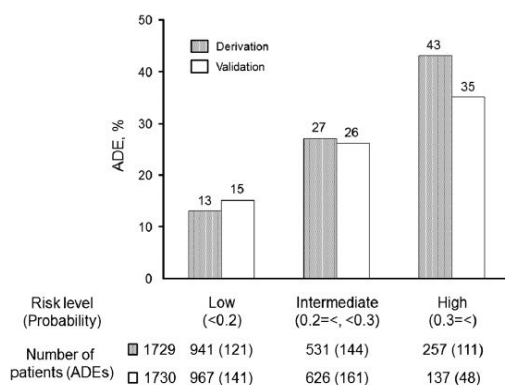


Figure 1. Performance of clinical prediction rule. ADE, Adverse drug event

上図は予測モデルの作成コホート (塗りつぶし) と検証コホート (白抜き) であり、それぞれ薬剤性有害事象が定量的に予測可能であることを示しており、この成果を発展させて、臨床決断支援システムを開発する予定

である。

2. 研究の目的

わが国の医療安全研究は事例のみを集めた研究が多く、特に発生率やリスクファクターを科学的に推定するために必要な疫学研究はほとんど行われていない。研究代表者は世界的な薬剤性有害事象研究のリーダーである Dr. David Bates らと薬剤性有害事象や薬剤関連エラーに関する前向きコホート研究 JADE Study を日本で初めて実施し、日本における薬剤性有害事象の発生率は米国と同様だが、入院期間や医療制度の違いから、1 患者当たりの発生率やエラーの中断率、リスクファクターが異なることを見出している (Morimoto T. J Gen Intern Med 2011)。本研究では、これらの経験を踏まえて、薬剤性有害事象や薬剤関連エラーを減少させるために臨床決断支援システムを開発し、その有効性を評価した。

[臨床決断支援システムの開発]

JADE Study のデータを元に、薬剤性有害事象やエラーに関連する頻度の高いハイリスク薬剤や、薬剤性有害事象の中でも頻度の高い症状や重症度の高い症状、患者や診療環境におけるリスクファクターを抽出し、ナレッジベースを作成した。

ナレッジベースから効果が見込まれるハイリスク薬剤やトリガーとなる症状、リスクファクターを抽出し、臨床決断ルールを決定し、前向きコホート研究の予定施設である島根県立中央病院の統合病院情報システムに導入する臨床決断支援システムを作成した。同院の統合病院情報システムは病院が病院スタッフやベンダーと協力して独自に開発した電子カルテ・オーダリングシステムであり、比較的容易に臨床決断支援システムを導入することが可能である。

[前向きコホート研究]

前向きコホート研究を実施し、薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーの頻度や発生率、決断支援や警告の動作回数、医療従事者による受け入れ率などを測定し、臨床決断支援システムの導入で、薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーが減少したかどうか、薬剤性有害事象の重症度や罹病期間が短くなったかどうかを検証した。

[医療従事者を対象とする横断研究]

医師を対象にした横断研究を行い、決断支援及び警告の受け入れ度を測定した。

3. 研究の方法

[臨床決断支援システムの開発]

JADE Study からのナレッジベースを基に、
 1) 患者の腎機能を随時モニタリングし、腎

機能に応じた推奨投与量が表示されるシステム及び、2) 抗菌薬投与中の患者の症状を随時モニタリングし、抗菌薬投与中の患者に下痢が発生した際に、医師、看護師、薬剤師ら多職種医療従事者間で情報を共有する下痢アラートシステムの2つで構成される、臨床決断支援システムを開発し、島根県立中央病院の統合病院情報システム (Integrated Intelligent Management System IIMS) に導入した。

[前向きコホート研究]

前向きコホート研究を行い、臨床決断支援システムの導入前後で、薬剤性有害事象やエラーに変化があるかどうかを評価した。

島根県立中央病院の小児科・産婦人科を除く全ての診療科に入院した15歳以上の全ての患者を対象とし、入院日から退院日までを観察した。

研究期間は、対照群として、臨床決断支援システムの導入前3ヶ月間と導入後の3ヶ月間及び、その1年後の3ヶ月とした。臨床決断支援システムの導入前においては、システムをバックグラウンドで稼働させて潜在的な介入機会を測定し、システムの導入後は、これらの介入機会の頻度を測定し、同時に介入前後における薬剤性有害事象の発生率を測定した。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：島根県立中央病院

対象診療科：小児科・産婦人科を除くすべての診療科からのランダムサンプル診療科

対象患者：15歳以上のすべての入院患者

観察期間：入院日から退院日まで

研究期間：9ヶ月間 (3ヶ月×3)

対象患者数：約1000人

主要アウトカム：薬剤性有害事象及び薬剤関連エラーの発生率

副次アウトカム：決断支援や警告の動作回数、医療従事者による受け入れ率

解析：研究施設の基本的な統計量 (入院患者数や在院日数、疾病分布など) について記述統計を行い、臨床決断支援システムの導入前後の施設特性の変化を確認し、必要があれば調整変数とする。主要アウトカムである薬剤性有害事象やエラーの発生率を分析し、前後の変化を評価する

統合病院情報システムからデータを抽出し、決断支援や警告の動作回数、医療従事者による受け入れ率について記述統計を行う。

[医療従事者を対象とする横断研究]

医療従事者を対象とする横断研究を実施し、臨床決断支援システムの使いやすさと受け入れ度を検証した。

研究デザイン：横断研究

対象医師：研究施設に在籍するすべての医師

対象医師数：約150人

研究期間：臨床決断支援システムの導入後

主要アウトカム：入院診療中に臨床決断支援システムから提示される決断支援や警告の受け入れ度

方法：調査票を紙媒体で配布し、研究代表者の所属施設に郵送する形式で回収する。病院の管理者が情報に触れることで、回答にバイアスがかからないようにするため、研究協力者及び院内関係者は横断研究の実施・回収には関与しない。

解析：診療科や医師背景とのクロス集計に加えて、薬剤性有害事象やエラーの発生数や頻度との相関についてもクロス集計や多変量モデルを用いて分析した。

4. 研究成果

[臨床決断支援システムの開発]

JADE Study からのナレッジベースを基に、1) 患者の腎機能を随時モニタリングし、腎機能の低い患者をハイリスク患者として多職種医療従事者間で共有し、腎機能に応じた推奨投与量が表示されるシステム及び、2) 抗菌薬投与中の患者の症状を随時モニタリングし、抗菌薬投与中の患者に下痢が発生した際に、医師、看護師、薬剤師ら多職種医療従事者間で情報を共有する下痢アラートシステムの2つで構成される、臨床決断支援システムを開発し、IIMS に導入した。

[前向きコホート研究]

開発したシステムを導入する前のプレデータでは、該当期間中に島根県立中央病院に入院した全入院患者は3648人であり、解析対象となった2245人の平均年齢は68.6歳、男性は54.2%であった。入院時クレアチニン値の平均値は0.76mg/dlであった。

一方で、システムを導入直後のポストデータでは、全入院患者は3597人であり、解析対象となった2333人の平均年齢は69.2歳、男性は54.8%、入院時クレアチニン値の平均値は0.76mg/dlと同様の患者層であった。

また、システムを導入1年後のデータでは、全入院患者は3658人であり、解析対象となった2342人の平均年齢は70.0歳、男性は56.2%、入院時クレアチニン値の平均値は0.75mg/dlと患者層の変化はなかった。

入院中の死亡率はどの期間も4%程度と差がなかったが、入院期間中に腎機能が悪化した患者はプレデータでは1313人(41%)に対し、ポストデータでは1274(39%)とやや頻度が少ない傾向があった ($p=0.06$)。

入院時における軽度の腎機能障害の有無 (eGFR 60もしくは <60 mL/min/1.76m²) で集団を分けた場合、Crの変化や腎機能障害の発生頻度は、腎機能障害のある患者では入院時と入院中の最小のeGFRの差において有意差は認められなかったものの、腎機能障害の

ない患者では入院中の eGFR の悪化が有意に少なかった。(eGFR の低下: プレデータ 7.1 vs ポストデータ 5.2, $p=0.01$)

下痢アラートシステムの導入前後では、下痢の発生患者数(プレデータ 33% vs ポストデータ 32%, $p=0.7$)や延べ下痢日数(プレデータ=6407日 vs ポストデータ=6202日, $p=0.6$)に有意差は認められなかった。

年齢が 65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者に分けた解析においても、下痢の発生患者数や下痢日数に有意差は認められなかった。

[医療従事者を対象とする横断研究]

回答は医師 82 名から得られ、回答率は 49% (全医師数 167 名)であった。

a) 医師のオーダーとシステム推奨の投与量の不一致の経験が有ると答えた医師は 44/82 (54%) と半数以上を占めた。

b) 推奨投与量のオーバーライド(推奨に従った)の経験が有る医師は 34/82 (41%) であった。

c) 下痢警告後に抗生物質の撤回または変更の経験が有る医師は、撤回、変更いずれも 19/82 (23%) と低値であった。

d) 推奨用量または下痢アラートの意思決定支援の有用性については、腎機能による推奨投与量提示機能は有用と答えた医師が 61/82 (74%) と多数を占め、逆に有用ではないと答えた医師は 6/82 (7%) と限定的であった。一方、下痢アラートに関しては、有用であると答えた医師は 36/82 (44%) と半数以下であり、有用ではないと答えた医師も 13/82 (16%) と少し多い傾向を認めた。

e) スタッフ間でコミュニケーションの推進を経験した、と答えた医師は 26/82 (32%) であった。

前向きコホートの結果より、臨床決断支援システムの導入前後で eGFR 変化量の有意な改善を認めたのは、日常診療において目視による Cre 値の確認のみでは eGFR 低下を見逃しやすい可能性がある入院時 eGFR>60 の群のみであり、臨床支援決断システムが薬剤性腎機能障害発生率の改善に効果のある可能性が示唆された。

一方で、医学的に必要とされる抗菌薬による下痢アラートは、そのアラートによって診療内容が変更されることが少なく、有効性には限界があることが明らかとなった。この結果は、医療従事者を対象にした横断研究でも確認された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

Uchida K, Yoshimura S, Hiyama N, Oki Y, Matsumoto T, Tokuda R, Yamaura I, Saito S, Takeuchi M, Shigeta K, Araki

H, Morimoto T. Clinical prediction rules to classify types of stroke at pre-hospital stage: Japan Urgent Stroke Triage (JUST) score. Stroke, 査読有, 2018 (in press).

Natsuaki M, Morimoto T, Yamaji K, Watanabe H, Yoshikawa Y, Shiomi H, Nakagawa Y, Furukawa Y, Kadota K, Ando K, Akasaka T, Igarashi Hanaoka K, Kozuma K, Tanabe K, Morino Y, Muramatsu T, Kimura T; CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2, RESET and NEXT trial investigators. Prediction of thrombotic and bleeding events after percutaneous coronary intervention: CREDO-Kyoto thrombotic and bleeding risk scores. J Am Heart Assoc, 査読有, 2018;7:e008708. DOI:10.1161/JAHA.118.008708

Ito S, Watanabe H, Morimoto T, Yoshikawa Y, Shiomi H, Shizuta S, Ono K, Yamaji K, Soga Y, Hyodo M, Shirai S, Ando K, Horiuchi H, Kimura T. Impact of baseline thrombocytopenia on bleeding and mortality after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol, 査読有, 2018;121:1304-1314. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.02.010

Yoshikawa Y, Shiomi H, Watanabe H, Natsuaki M, Kondo H, Tamura T, Nakagawa Y, Morimoto T, Kimura T. Validating utility of Dual Antiplatelet Therapy score in a large pooled cohort from 3 Japanese Percutaneous Coronary Intervention studies. Circulation, 査読有, 2018;137:551-562. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028924

Murayama H, Sakuma M, Takahashi Y, Morimoto T. Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan adverse drug events (JADE) study. Pharmacol Res Perspect, 査読有, 2018;6:e00373. DOI:10.1002/prp2.373

Sakuma M, Kanemoto Y, Furuse A, Bates DW, Morimoto T. Frequency and severity of adverse drug events by medication classes: The JADE study. J Patient Saf, 査読有, 2018 (in press). DOI:10.1097/PTS.0000000000000235

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, 2018 (in press). DOI:10.1097/PTS.0000000000000291

Koizumi A, Ohta Y, Sakuma M, Okamoto R, Matsumoto C, Bates DW, Morimoto T. Differences in adverse drug events among pediatric patients with and without cancer: Sub-analysis of a retrospective cohort study. Drugs Real World Outcomes, 査読有, 2017;4:167-173. DOI:10.1007/s40801-017-0115-8

Noguchi C, Sakuma M, Ohta Y, Bates DW, Morimoto T. Prevention of medication errors in hospitalized patients: The Japan Adverse Drug Events study. Drug Saf, 査読有, 2016;39:1129-1137. DOI: 10.1007/s40264-016-0458-1

Ayani N, Sakuma M, Morimoto T, Kikuchi T, Watanabe K, Narumoto J, Fukui K. The epidemiology of adverse drug events and medication errors among psychiatric inpatients in Japan: The JADE study. BMC Psychiatry, 査読有, 2016;16:303. DOI: 10.1186/s12888-016-1009-0

Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. J Cardiol, 査読有, 2015;66:466-474. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.05.018

Morimoto T. Investigating the quality of care in cardiovascular medicine. Circ J, 査読有, 2015;79:966-968. DOI:10.1253/circj.CJ-15-0371

Boeker EB, Ram K, Klopotoska JE, de Boer M, Creus MT, de Andrés AL, Sakuma M, Morimoto T, Boermeester MA, Dijkgraaf MG. An individual patient data meta-analysis on factors associated with adverse drug events in surgical and non-surgical inpatients. Br J Clin Pharmacol, 査読有, 2015;79:548-557. DOI:10.1111/bcp.12504

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;23:830-837. DOI:10.1136/bmjqs-2013-002658

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;26:573-578. DOI:10.1093/intqhc/mzu081

[学会発表](計16件)

Ayani N, Sakuma M, Narumoto J, Morimoto T. The relationship between antipsychotic polypharmacy and adverse drug events: The JADE study. 34th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, London, UK. October 1-4, 2017.

Takahashi Y, Sakuma M, Morimoto T. Impact of age and renal function on incidence of adverse drug event: The JADE Study. 33rd International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Tokyo, Japan. October 16-19, 2016.

Murayama H, Sakuma M, Morimoto T. Assessing adverse drug events using modified Naranjo algorithm: The JADE Study. 33rd International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Tokyo, Japan. October 16-19, 2016.

Ohta Y, Sakuma M, Bates D, Morimoto T. In-hospital adverse events among surgical patients in Japan: the JET study. European Society of Intensive Care Medicine 2016, Milan, Italy. October 1-5, 2016.

野口千洋, 森本剛. 入院患者における薬剤に関するエラーの疫学と介入可能性に関する分析. 第7回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 2016年6月11-12日. 浅草ビューホテル, 東京

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.

Sakuma M, Nakamura T, Bates DW, Morimoto T. The implementation of the diarrhoea alert system for antibiotics-related diarrhoea: The JADE Study. 32nd International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Doha, Qatar. October 4-7, 2015.

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.

Ayani N, Sakuma M, Narumoto J, Morimoto T. The epidemiology of adverse drug events and medication errors in psychiatric inpatients in Japan: The JADE Study. 32nd International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Doha, Qatar. October 4-7, 2015.

Nakamura T, Sakuma M, Sonoyama T, Morimoto T. Physician's perspective on clinical decision support system for adverse drug events. 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

作間未織, 井田博幸, 森本剛. 小児入院患者における薬剤関連エラーの疫学第 2 報: The JADE Study. 第 118 回日本小児科学会学術集会. 2015 年 4 月 17-19 日. 大阪国際会議場, 大阪

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.

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 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.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森本 剛 (MORIMOTO, Takeshi)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号: 3 0 3 7 8 6 4 0

(2) 研究分担者

作間 未織 (SAKUMA, Mio)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号: 6 0 3 4 9 5 8 7

太田 好紀 (OHTA, Yoshinori)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号: 1 0 5 1 6 4 0 4

岡本 里香 (OKAMOTO, Rika)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号: 5 0 7 7 5 8 1 4