

維持液投与後の低 Na 血症発生に関する

電子媒体を用いた遡及的調査

報告書

医薬品医療機器総合機構

安全部

調査分析課

調 査 概 要

目的	拠点医療機関ネットワーク構築上の試行調査として、医療機関が所有する電子媒体から得られるデータの検討と、各医療機関の異なった電子フォーマットのデータ統合に必要なプロセス・問題点を把握する。また、小児における維持液使用中の低ナトリウム血症発生をモデルとして、上記より得られた電子情報からの有害事象特定に必要なプロセス・問題点を把握する。
方法	過去の電子的患者情報（電子カルテ・オーダーリングシステム・薬歴システム・臨床検査システム・医事課システム等に含まれるデータ）を用いた遡及的調査であり、各医療機関から調査対象者についての匿名化されたデータを回収・集計した。また、必要に応じて診療記録の調査を行った。
調査実施施設 （調査対象期間）	下記の期間において調査対象に該当する患者をすべて抽出した。 成育医療センター（平成 18 年 4 月 1 日から平成 18 年 6 月 30 日） 虎の門病院（平成 18 年 1 月 1 日から平成 18 年 12 月 31 日） 順天堂浦安病院（平成 18 年 4 月 1 日から平成 18 年 6 月 30 日）
対象患者	調査対象期間に調査対象薬の投与が開始された、年齢 15 歳未満の入院患者 ※標本として抽出する患者数は事前に定めず、該当患者をすべて抽出した。
データ抽出	PMDA 担当者が調査参加施設を訪問し、データベース管理者等との協議の下、データベースの構造・入力形式に応じた出力形式を定め、各施設担当者が電子的に保存されているデータベースから患者データを抽出した。データの匿名化はカルテ番号から振り替えられた患者識別番号で管理され、カルテ番号との対応表は施設にて管理された。
調査データ項目	患者背景： 患者識別番号、年齢、性別、病名、体重、身長 調査対象薬の使用状況等： 商品名、使用時期、使用量 臨床検査値： ADH、ALB、BNP、BUN、CREA、K、Na、TP、UA、U-K、U-Na 等
結果概要	<ul style="list-style-type: none"> ・データクリーニングおよびデータフォーマット作業によって統合可能なデータは患者基本情報（性別・年齢）、病名、処方、臨床検査の情報であった。 ・病名データは ICD 分類を用いて集計することは可能であったが、入院理由、合併症、副作用といった区別がないため、背景情報や有害事象情報として集計することはできなかった。臨床検査データは客観的な数値データであり、一定の基準値を設定してスクリーニングすることで、因果関係を問わない有害事象の発生件数を集計することが可能であった。 ・本調査の対象となった 1291 人（のべ 1637 人）のうち、維持液投与前後の Na 値をもつ患者は 366 人（のべ 487 人）であり、このうち、維持液投与前に 136mEq/L 以上、投与後に 136mEq/L 未満に該当したのはのべ 91 人であった。91 人中、副作用グレード 2 に分類されたのは 3 人であった。

調査対象薬

Na 35 mEq/L	
ソリタ-T3 号	味の素株式会社
ソルデム 3A	テルモ株式会社
カーミキープ 3 号 4.3G	川澄化学工業株式会社
ハルトマン-G3 号「小林」	アイロム製薬株式会社
ユエキンキープ	光製薬株式会社
ソリタ-T3 号 G	味の素株式会社
ソルデム 3AG	テルモ株式会社
フィジオゾール・3 号	株式会社大塚製薬工場
カーミキープ 3 号	川澄化学工業株式会社
アステマリン 3 号 MG	メルク株式会社
ヒルシナク液	ニプロファーマ株式会社
フィジオ 35	株式会社大塚製薬工場
グルアセット 35 注	アイロム製薬株式会社
トリフリード	株式会社大塚製薬工場

Na 40 mEq/L	
EL-3 号	味の素株式会社
10%EL-3 号	味の素株式会社
ソルデム 3PG	テルモ株式会社
リプラス・3 号	扶桑薬品工業株式会社

Na 45 mEq/L	
ヴィーン 3G 注	興和創薬株式会社
アクチット注	興和創薬株式会社
ペンライブ注	メルク製薬株式会社
エスロン B 注	アイロム製薬株式会社
ソルマルト	テルモ株式会社
アクマルト	光製薬株式会社
キリットミン B	株式会社大塚製薬工場
クリニザルツ B	アイロム製薬株式会社
アルトフェッド注射液	扶桑薬品工業株式会社

Na 50 mEq/L	
KN 補液 3B	株式会社大塚製薬工場
ソルデム 3	テルモ株式会社
フルクトラクト注	株式会社大塚製薬工場
KN 補液 MG3 号	株式会社大塚製薬工場
アステマリン 3 号	メルク製薬株式会社
ソリタックス-H	味の素株式会社

Na 60 mEq/L	
KN 補液 3A	株式会社大塚製薬工場
ソルデム 4	テルモ株式会社

略号一覧

略号	正式名称または内容
ADH	anti-diuretic hormone 抗利尿ホルモン
ALB	Albumin アルブミン
BNP	Brain natriuretic polypeptide 脳性Na利尿ポリペプチド
BUN	Blood urea nitrogen 尿素窒素
CREA	Creatinine クレアチニン
CSV	Comma Separated Values データをカンマ(“,”)で区切って並べたファイル形式。
DB	Database データベース
ICD	International Classification of Disease 国際疾病分類 WHO(世界保健機関)にて採用している疾患名のコード体系。
IRB	Institutional Review Board 治験審査委員会
K	Kalium カリウム(血清)
mEq/L	milli-equivalent per liter 千分の一当量/リットル
Na	Natrium ナトリウム(血清)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 医薬品医療機器総合機構
SDV	Source Data Verification 治験における症例報告書と原資料との照合・検証のこと
SE	systems engineer システムエンジニア コンピューターシステムを使った情報処理方法の設計を行う専門技術者。
TP	Total protein 総蛋白
UA	Uric acid 尿酸
U-K	Urine Kalium カリウム(尿)
U-Na	Urine Natrium ナトリウム(尿)

用語一覧

用語	内容
医療情報システム	診療に関する電子カルテシステムに、医事会計システム、検体検査システムなど他の部門システムを含めた院内のシステムを医療情報システムとしている。
紙カルテ	電子カルテに対し、従来の紙媒体のカルテのこと。
実施歴	処方歴に対し、実際に投薬された薬剤の記録。必ずしも全ての医療機関に存在する記録ではない。
電子カルテ	電子カルテと呼ばれる診療情報ならびに付帯する情報の情報システムの定義は定まったものがない。本報告書では診療支援機能、看護支援機能、等の従来の紙媒体のカルテに対応する用語または施設に導入されているシステムの名称の一部として記載した。 <small>参考) 電子カルテの定義に関する医療情報学会の見解 (2003年2月 日本医療情報学会)</small>
テキスト情報	医師による問診・診断記録等が自由記載でカルテに入力または記載されている場合、それらをテキスト情報とした。

目 次

I. はじめに	1
II. 調査結果	1
1. 調査開始手続き	1
(1) 申請手続き	1
(2) IRB での審議	1
2. 医療情報システムからのデータ提供	1
(1) システム導入状況	1
(2) データ抽出	3
(3) データの統合と格納	4
3. データ集計結果	8
(1) 調査対象者（集団 A）の特定	8
(2) Na 評価可能集団（集団 B）の設定	11
(3) 電子媒体を用いた低 Na 血症発生に関する集計	16
4. 詳細調査	20
III. 考察	23
1. データを迅速に入手するために	23
(1) 申請手続き	23
(2) データ抽出作業に必要な協力者	23
(3) データの抽出元の選択	23
(4) データの匿名化、統合にかかる問題	23
2. 入手したデータについて	24
(1) 投薬と検査実施の時間関係	24
3. データ集計結果に関する考察	24
(1) 対象者全体に占める Na 評価可能集団（集団 B）の割合	24
(2) 電子媒体を用いた遡及的調査におけるデータの欠測	24
(3) 電子媒体を用いた低 Na 血症発生に関する集計	25
4. 詳細調査の実施に関して	26
(1) カルテ（テキスト情報）からの有害事象の抽出	26
(2) ICD-10 病名（低 Na 血症）を利用した有害事象の抽出	26
(3) 集団 B と集団 C の比較	26
IV. おわりに	27

I. はじめに

医薬品医療機器総合機構の平成 16 年度からの中期計画に基づき、拠点医療機関ネットワーク構築のため、医療情報システムに電子保存された診療記録等を用いて試行調査を実施することとした。そのテーマとして維持液投与後の低 Na 血症発生を取り上げた、「維持液投与後の低 Na 血症発生に関する電子媒体を用いた遡及的調査」を行った結果を本報告書にまとめた。

II. 調査結果

1. 調査開始手続き

(1) 申請手続き

本調査を実施するにあたり、各施設に対して調査概要を説明し、調査協力を依頼した。PMDA 安全部調査分析課が各施設に対して本調査の申請・契約手続きを行った。

(2) IRB での審議

本調査の実施については、全ての施設で IRB の審議を受け、了承された。

参加施設のうち一施設の IRB において、法学出身の外部委員から、「疫学研究に関する倫理指針に“研究者等は、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない”と規定されているが、情報公開の手段、方法等について確認すること。」との指摘があった。これに対し、PMDA の情報提供ホームページの上に掲載する予定であることを回答し、承認された。

2. 医療情報システムからのデータ提供

(1) システム導入状況

各施設におけるデータ抽出対象となった医療情報システムの導入状況（2006 年 6 月 30 日時点）を表 1 に示す。本報告書では、本調査に参加した 3 施設について、それぞれ A 病院、B 病院、C 病院と記す。

表 1 各施設の医療情報システム導入状況(2006.6 現在)

		A	B	C
		病院	病院	病院
患者基本データ		○	○	×
診療支援機能	問診/所見等	○	×	×
	薬歴管理	○	△*1	×
看護支援機能	看護記録	○	○	×
オーダーリング機能 (薬剤)	処方(注射剤以外)	○	○	△*2
	注射	○	○	×
医事会計システム		○	○	○
検体検査システム		○	○	○
医療情報管理部門の有無		○	○	○

○：導入済み、△：一部導入、×：未導入

*1：注射のみ導入、*2：外来のみ導入（2006年11月より全面的に導入）

各施設固有のシステム環境を以下に記す。

① A病院

- 薬歴管理システムの運用

画面上のカレンダーで指定した患者の経時的な処方歴・実施歴を閲覧することができた。患者ごとに、全薬剤に関する処方歴・実施歴のデータを CSV ファイルで出力することが可能であった。

② B病院

- システム導入状況

医師による診療所見の記録には紙カルテが使用されていたが、看護記録については看護支援システムの導入により電子化されていた。

- オーダーリングシステム DB、看護支援電子カルテ DB（看護支援システム）の構築

日常診療で運用されているオーダーリングシステムとは別に、処方オーダー等のオーダーリングデータがデータベース化され、毎日夜間にバッチファイルが実行され、データが更新される。そのため、日中でも診療に支障をきたすことなく前日までのデータを常時閲覧・使用することが可能であった。

③ C病院

- システム導入状況

入院処方のオーダーリングシステムは本調査対象期間後の 2006 年 11 月より導入された。外来処方のオーダーリングシステムは入院処方に先立ってすでに導入されていた。また、診療支援システムや看護支援システムなどは未導入であった。

(2) データ抽出

抽出データ項目の内容、データ抽出の具体的な作業については作業実施前に施設担当者
と打ち合わせを行った。以下、データ抽出作業に関する内容を記す。

① 作業に関わった担当者

調査対象者の選択は、薬剤部や医事課のシステム担当者によって行われた。

データの抽出は、医療情報管理部門担当者、薬剤部システム担当者、医事課システム担
当者、臨床検査部員等、各施設のシステム管理状況や抽出データに応じ、適切な担当者
によって行われた。

匿名化作業は、情報管理室員、薬剤部システム担当、または薬剤部担当者監督の下に
PMDA 担当者によって行われた。カルテ番号と、匿名化作業により変換された患者識別番
号との対応表については薬剤部担当者が管理した。

② 調査対象者の特定とデータの抽出

各施設のシステム導入状況に応じ、薬歴管理システム、薬剤オーダー、医事会計システ
ムの検索機能等を用いて、施設担当者が調査対象者を特定した。データの抽出も、施設
のシステム状況に応じて実施した。

③ データの提供

Excel[®]、Access[®]または CSV 形式で作成されたファイルでデータの提供を受けた。

④ 抽出データの匿名化作業

匿名化作業で問題となった点について、以下に例をあげる。

- ・ 生年月日の問題

生年月日は個人を特定可能との問題から、処方時点での年齢データの提供を受けた。

- ・ データ構造上の問題

ある施設では 1 患者に対し 1 ファイルとして薬剤データの提供を受けた。各ファイルの
1 行目に患者氏名やカルテ番号といった個人情報が含まれていたため、PMDA 担当者が
1 行目削除プログラムを用意し、施設内にて、施設担当者監督の下、匿名化作業を行っ
た (図 1)。

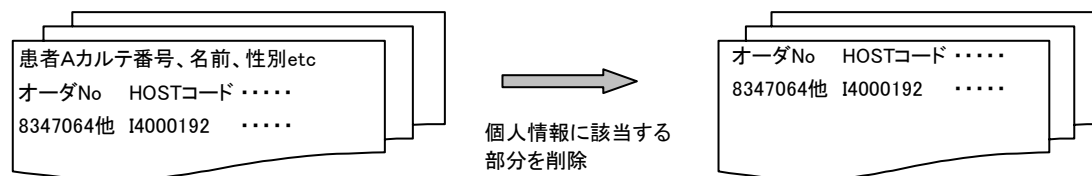


図 1 薬剤データ匿名化の例

(3) データの統合と格納

① データベースとデータテーブル

施設間でデータの統合が可能であったデータ項目を、図 2 に示す構造のデータベースに格納した。各データテーブルに含まれる項目は図 2 の中に示すとおりである。全ての項目のデータはテキスト型とした。

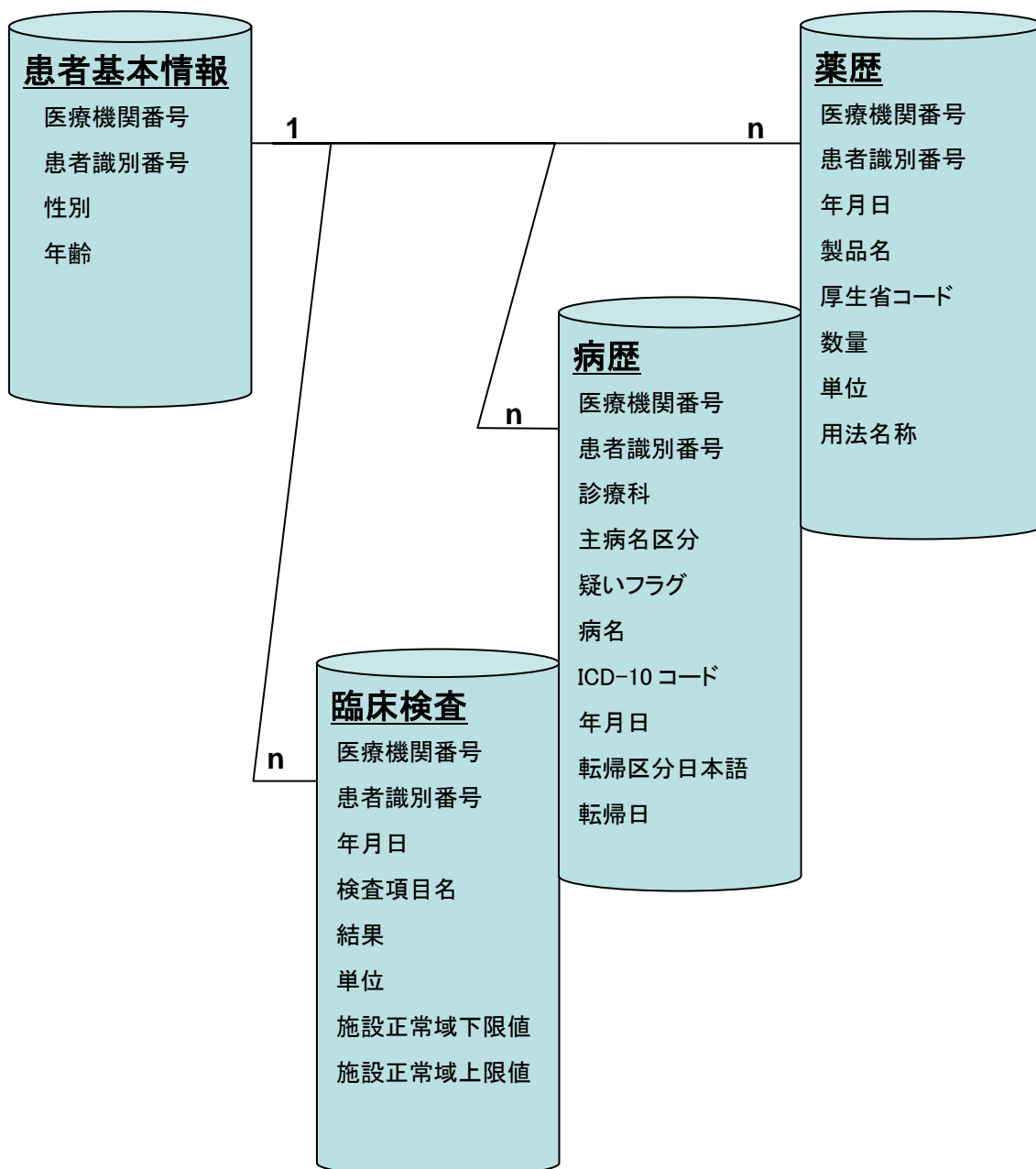


図 2 データベース構造

② データフォーマット

格納するデータベースの各テーブルは、図 3 に示したようなフォーマットを採用した。各施設から提供を受けたデータの多くはこのファイルフォーマットであった。しかし、施設のシステムや担当者によっては、このフォーマットでデータを出力できない場合があった。この場合においては、PMDA でフォーマットを変換した。作業例については次に示す。

識別番号	施設	年齢	性別
*****	003	5	男
*****	003	6	女
*****	003	10	女
*****	003	5	女
*****	003	1	男
*****	003	0	女
*****	003	3	女
*****	003	4	男

図 3 ファイルフォーマット

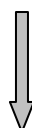
・ フォーマット変換例 1：薬歴管理データの変換

ある施設では、図 4（上）で示すカレンダー式のフォーマットで薬剤データの提供を受けた。データベースへ格納するためには図 3 のフォーマットへ変換する必要があった。また、1 患者に対し 1 ファイルとして提供を受けたため、全員分を 1 つのファイルに統合する必要があった。これらの作業については PMDA 担当者がプログラムを用意し、ファイルの変換および統合を行った。

カレンダー式のフォーマット
(1 患者に対し 1 ファイル)

患者 A.csv 患者 B.csv 患者 C.csv

オーダーNo	HOSTコード	YJコード	薬剤名	単位	区分	2006/4/1	2006/4/2	2006/4/3	2006/6/30
8347064他	I4000192	3319510A1033	ソリタT3号注(200mL/瓶)	瓶	予	1	1	1		
					実	1	1	1		
	I4000238	3327401A4118	PMDA注(1g/10mL/管)	mg	予		1000			
					実		1000			



- ・フォーマット変換
- ・全患者のファイル統合

データベースへ格納できるフォーマット
(全患者情報が 1 ファイル)

患者識別番号	厚生省コード	製品名	単位	年月日	処方量	実施量
患者A	3319510A1033	ソリタT3号注(200mL/瓶)	瓶	2006/4/1	1	1
患者A	3319510A1033	ソリタT3号注(200mL/瓶)	瓶	2006/4/2	1	1
患者A	3319510A1033	ソリタT3号注(200mL/瓶)	瓶	2006/4/3	1	1
患者A	3327401A4118	PMDA注(1g/10mL/管)	mg	2006/4/2	1000	1000
患者B
.
.

図 4 フォーマット変換の例 1

- フォーマット変換例 2：薬剤オーダーデータの変換

薬剤のオーダーリングシステムは、注射剤とその他の薬剤に分かれており、それぞれ含まれるデータ項目が異なることから別テーブルとして提供された。注射剤は1オーダーが1回使用分になっているのに対し、他の薬剤に関しては1オーダーが複数日分となっている。両者を薬剤データとして1ファイルに統合し、図5に示す日付ごとのデータとなるよう、項目を変換させる必要があった。

注射剤以外の薬剤データ

(複数日分1オーダー)

投薬開始日	薬剤名称	使用量	単位	投与日数
2006/11/02	PMDAカプセル(112.5mg)	0.8	CA	5
...



・項目内容の変換

(1日分1オーダー)

投与日	薬剤名称	使用量	単位	実施回数
2006/11/02	PMDAカプセル(112.5mg)	0.8	CA	1
2006/11/03	PMDAカプセル(112.6mg)	0.8	CA	1
2006/11/04	PMDAカプセル(112.7mg)	0.8	CA	1
2006/11/05	PMDAカプセル(112.8mg)	0.8	CA	1
2006/11/06	PMDAカプセル(112.9mg)	0.8	CA	1
...
...

図5 フォーマット変換の例2

3. データ集計結果

(1) 調査対象者（集団 A）の特定

① 調査対象者

調査対象者は、対象期間中に維持液を処方された 15 歳未満の入院患者とした（以下、集団 A とする）。対象者は 3 施設で 1291 人であった（表 2）。

表 2 調査対象者数（単位：人）

調査対象者数
1291

②調査対象者に処方された調査対象薬剤の内訳

調査対象者に処方された調査対象薬剤の種類の内訳を表 3 に示す。

表 3 調査対象者に処方された薬剤（単位：人）

維持液(製品名)	薬剤処方人数
ソリタ-T3号 (200mL)	169
ソリタ-T3号 (500mL)	1099
ソルデム3A (200mL)	2
ソルデム3A (500mL)	36
ソリタ-T3号G (500mL)	105
ソルデム3AG (500mL)	1
KN補液3B (500mL)	9
ソリタックス-H (500mL)	10
ヴィーン3G注 (500mL)	134

③ 調査対象者と処方期

1人の対象者に対し、維持液の処方期間が複数回ある場合がある。処方日が連続している1期間を「1処方期」とすると、対象者1291人における処方期数の合計は1637期であった。1人あたりの処方期数の分布を表4に示す。各処方期における連続処方日数の分布を図6に示す。なお、1637期をのべ人数とし、後述の3.(3)の低Na血症発生に関しては、のべ人数を用いて検討を行った。

表4 対象者1人あたりの処方期数

処方期	対象者数 (人)	のべ人数 (総処方期数)
1期	1086 (84.1%)	1086
2期	135 (10.5%)	270
3期	39 (3.0%)	117
4期	15 (1.2%)	60
5期	5 (0.4%)	25
6期	6 (0.5%)	36
7期	1 (0.1%)	7
8期	2 (0.2%)	16
9期	1 (0.1%)	9
11期	1 (0.1%)	11
計	1291	1637

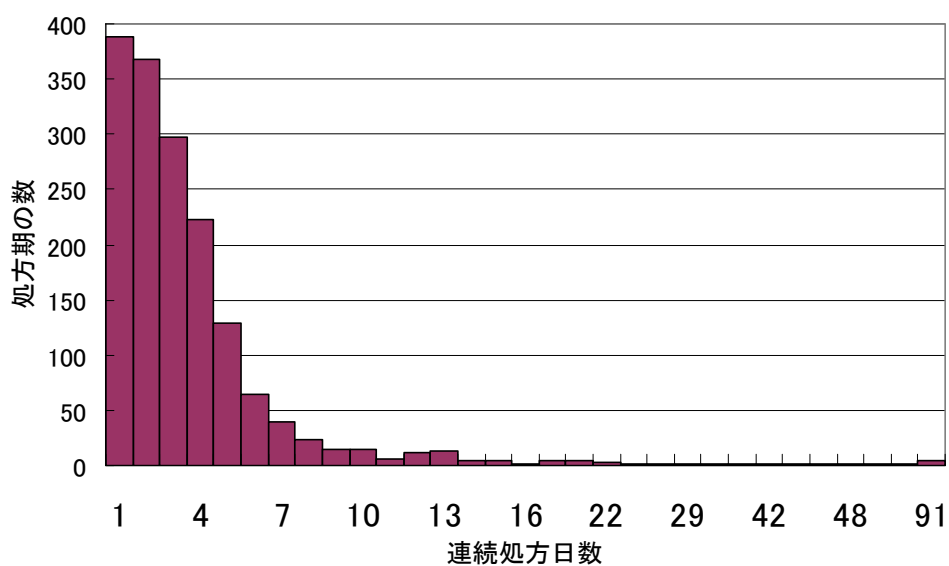


図6 調査対象者の連続処方日数の分布

④ 調査対象者における検査実施傾向

電子データを用いて後ろ向き調査を行った場合に取得できるデータの利用可能性を検討するため、低 Na 血症の診断に関連する検査データ取得状況について集計した結果を以下に示す（図 11）。

本調査においては、1291 人のうち 1 回でも血清 Na 値のデータが記録されている対象者集団（pre 集団 B）は、対象者全体（集団 A）の 72.5%であった。低 Na 血症と診断する上で重要な尿中 Na や浸透圧などの検査結果取得割合は数%に過ぎなかった。

BUN、CREA、Na、K、TP などの生化学検査の一般的項目については、検査結果が記録されている対象者数はほぼ同数であった。

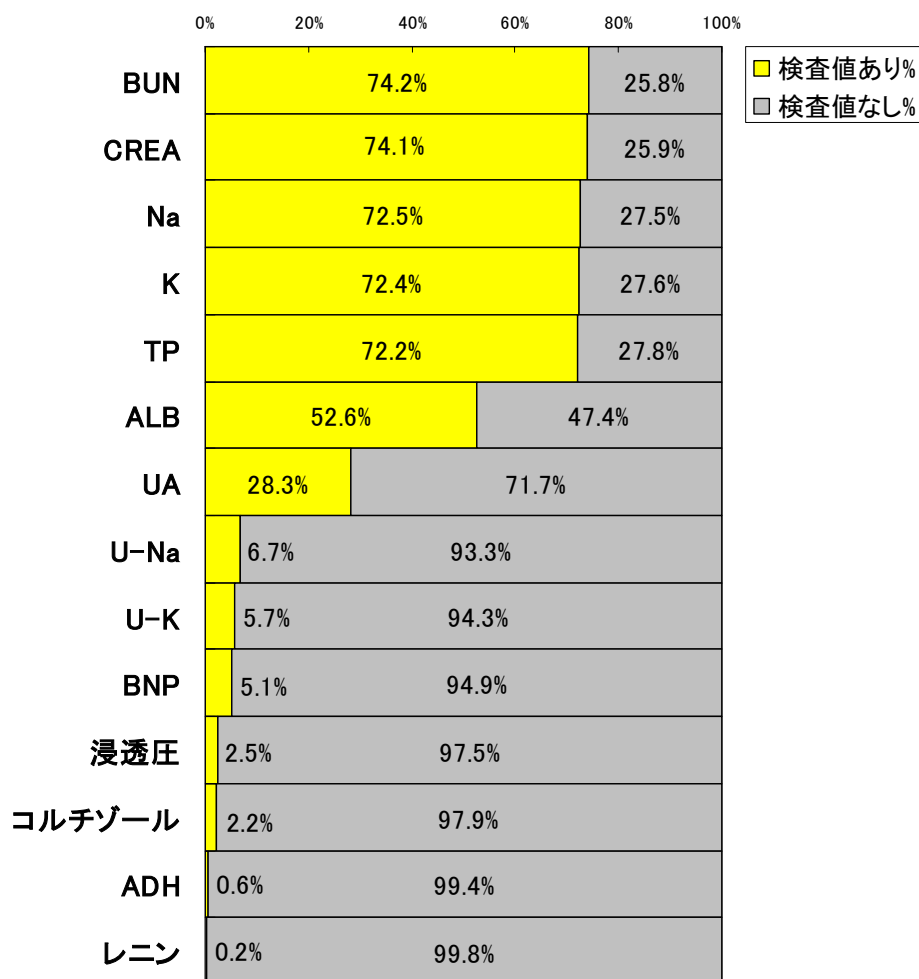
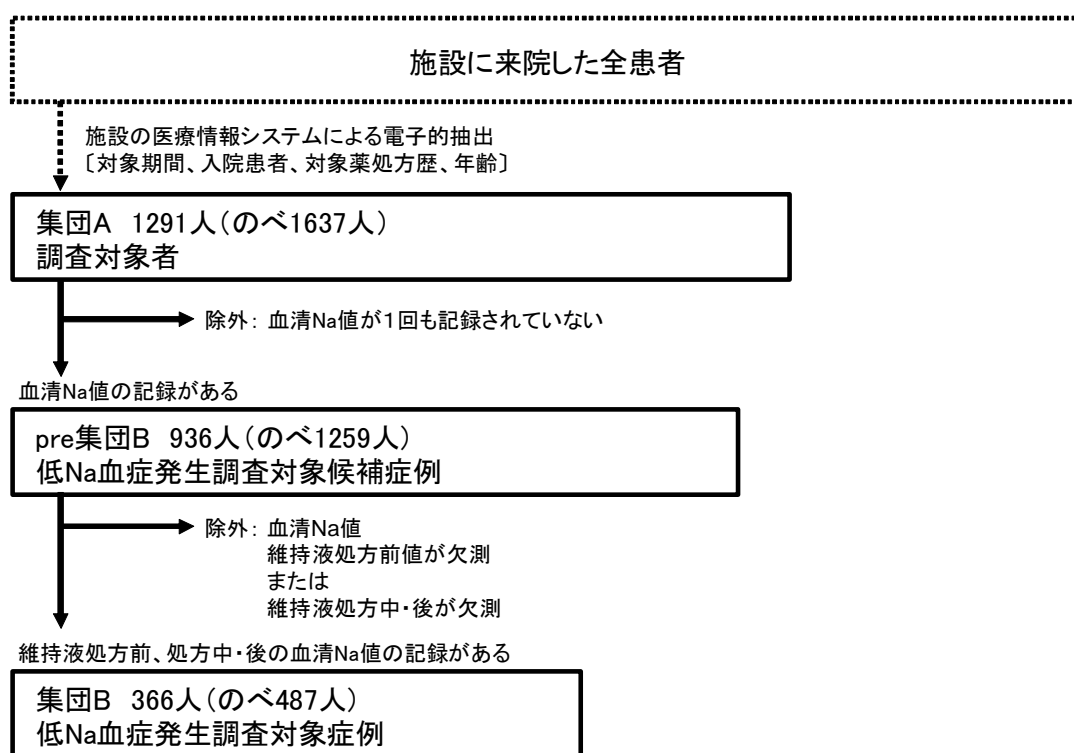


図 7 検査値データの取得状況（対象：集団 A 1291 人）

(2) Na 評価可能集団（集団 B）の設定

① 調査対象者構成

集団 A のうち、1 回でも血清 Na 値のデータが記録されている対象者集団を pre 集団 B、さらに、維持液処方前と処方後の血清 Na 値の記録がある対象者集団を集団 B とした。各集団の構成について図 8 に示す。



のべ人数：総処方期数

図 8 調査対象者構成

② 各集団の年齢・性別構成

各集団における性別と年齢の分布を表5に示す。

表5 各集団における性別と年齢の分布

	集団A	Pre 集団B	集団B
対象者数	1291	936	366
性別			
男	740 (57.3)	514 (54.9)	190 (51.9)
女	551 (42.7)	422 (45.1)	176 (48.1)
年齢			
0歳	235 (18.2)	190 (20.3)	67 (18.3)
1～2歳	424 (32.8)	333 (35.6)	116 (31.7)
3～6歳	378 (29.3)	241 (25.7)	102 (27.9)
7～14歳	254 (19.7)	172 (18.4)	81 (22.1)
25%点(歳)	1	1	1
中央値(歳)	2	2	2.5
75%点(歳)	5	5	6

人数()内は各集団別の割合(%)

③ 病名データの集計

病名データから、患者背景（維持液処方前からの病態）や入院理由となった病名の把握が可能か検討を行った。病名データには診療科、主病名区分、疑いフラグ、病名およびその ICD-10 コード、診断日、転帰情報が含まれている。

1) 主病名区分データを用いた検討

病名データは、主病名区分の項目において主病名とその他に分類されていた。対象者の対象期間中の主病名の利用可能性の検討を試みた。しかし、主病名が記録されていない対象者が過半数を占めており、入院理由の把握に利用することはできなかった。表 6 は、調査対象者のうち調査対象期間中に主病名が記録されていた対象者の割合を示す。

表 6 主病名の取得状況

	対象者	病名あり		主病名あり	
	N	N	(%)	N	(%)
計	1291	1179	(91.3)	483	(37.4)

(% : 調査対象期間中に主病名のある対象者数 / 調査対象者数)

2) 転帰情報を用いた検討

ある疾患の病名について転帰情報が記録されている場合、その病名の診断日から転帰日までの期間と維持液処方開始日との前後関係から、処方開始時にその疾患に罹患していたかを判断することができる。転帰情報の記録がない場合、その疾患に対する治療が継続中であるのか、完治しているが未入力であるのかを判断できない。本調査において、転帰情報があった病名は約 50%にとどまったことから、転帰情報を用いて患者背景を把握するのも困難であった。表 7 は、全病名数のうち転帰情報がある病名数とその割合を示す。

表 7 病名転帰情報の取得状況

	病名数	転帰あり	
	N	N	(%)
計	5416	2710	(50)

(% : 調査対象期間中の転帰記載のある病名件数 / 調査対象期間中の全病名件数)

各施設で転帰記入項目は異なる (A 病院 : 治癒・軽快・中止・死亡・転医・その他 / B 病院 : 治癒・軽快・中止・転院 / C 病院 : 治癒・軽快・中止・死亡)

3) ICD-10 大分類による集計

前述の検討により、背景情報や入院理由としての病名の集計は困難であったことから、調査対象期間にあらたに調査対象者へ付けられた全ての ICD-10 病名を集計した。ICD-10 大分類により集計した結果を示す (図 9)。

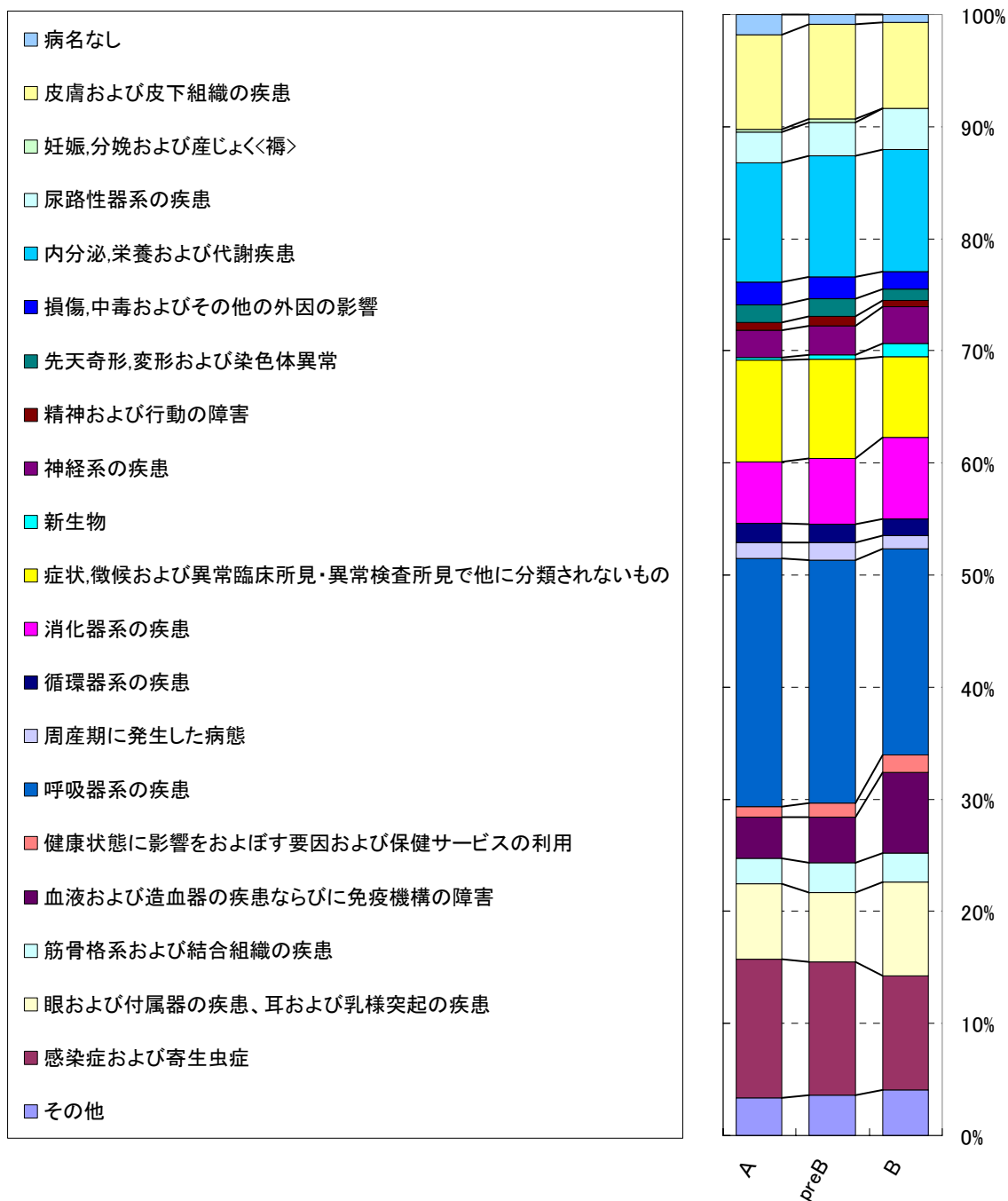


図 9 病名の分布 (ICD-10 大分類)

4) ICD-10 個別病名による集計（上位 20）

集団毎に病名の集計を行い、その件数の多かった上位 20 位までの結果を以下に示す。

表8 病名の分布

順位	集団A	(件数)	Pre 集団B	(件数)	集団B	(件数)
		5535		4383		2124
1	肺炎	173	肺炎	169	肺炎	66
2	脱水症	160	脱水症	152	気管支炎	50
3	気管支喘息	142	気管支炎	128	脱水症	46
4	気管支炎	134	気管支喘息	116	便秘症	46
5	急性上気道炎	124	急性上気道炎	97	尿路感染症	35
6	便秘症	108	便秘症	89	結膜炎	33
7	急性気管支炎	93	急性気管支炎	79	気管支喘息	32
8	急性胃腸炎	69	結膜炎	57	急性上気道炎	30
9	結膜炎	67	尿路感染症	52	敗血症	26
10	喘息性気管支炎	66	熱性痙攣	51	上気道炎	25
11	尿路感染症	61	上気道炎	48	川崎病	24
12	熱性痙攣	55	気管支喘息発作	47	アシドーシス	22
13	気管支喘息発作	52	急性胃腸炎	46	胃潰瘍	22
14	湿疹	52	敗血症	45	咽頭炎	21
15	敗血症	52	RSウイルス感染症	44	急性気管支炎	21
16	上気道炎	51	喘息性気管支炎	44	疼痛	20
17	アレルギー性鼻炎	49	咽頭炎	41	MRSA感染症	19
18	RSウイルス感染症	45	湿疹	40	RSウイルス感染症	19
19	咽頭炎	43	川崎病	39	貧血	18
20	術後性頻尿症	43	胃腸炎	38	急性虫垂炎	17

集団 A 上位 1～5 位の病名：赤字、集団 A の上位 20 位までにはなかった病名：青字

(3) 電子媒体を用いた低Na血症発生に関する集計

本調査は「持液投与後の低 Na 血症発生」をテーマとしており、投与後に発生した有害事象を臨床検査値データから特定するためには、薬剤の投与と検査実施の時間関係を明らかにし、「投与前値」・「投与後値」を比較する必要がある。本調査では、処方初日とそれより前の値を投与前値とし、処方翌日から処方期間終了日の翌日までの値を投与後値と定義した。なお、集計には実際の投与歴（実施歴）ではなく、処方歴を用いたため、以下「投与前値」を処方前値、「投与後値」を処方後値と記す（処方歴は実施歴と異なる可能性があるが、実施歴を電子データとして管理していたのは一施設のみであった）。

① 集団 B における低 Na 血症発生に関するクロス集計

維持液処方前と後に血清 Na 値の検査結果が記録されていた集団 B（のべ 487 人）につき、維持液処方前 136mEq/L 以上から処方後 136mEq/L 未満となった対象者を低 Na 血症発生症例と定義し、集計を行った結果を表 9 に示す。

処方前値は処方初日の値、ない場合には処方前の最近日の値を用いた。処方後値は処方 2 日目以降の処方中の値で最も低い値を用いた。

表 9 低 Na 血症発生 (136mEq/L 基準) のクロス集計

		処方後		合計 のべ:487
		<136mEq/L	≥136mEq/L	
処方前	≥136mEq/L	91 (22.8%)	308 (77.2%)	399 (100%)
	<136mEq/L	30 (34.1%)	58 (65.9%)	88 (100%)

維持液処方前 134mEq/L 以上から処方後 134mEq/L 未満となった対象者を低 Na 血症発生症例と定義し、上記と同様に行った集計の結果を表 10 に示す。

表 10 低 Na 血症発生 (134mEq/L 基準) のクロス集計

		処方後		合計 のべ:487
		<134mEq/L	≥134mEq/L	
処方前	≥134mEq/L	48 (10.6%)	404 (89.4%)	452 (100%)
	<134mEq/L	7 (20.0%)	28 (80.0%)	35 (100%)

維持液処方前 132mEq/L 以上から処方後 132mEq/L 未満となった対象者を低 Na 血症発生症例と定義し、上記と同様に行った集計の結果を表 11 に示す。

表 11 低 Na 血症発生 (132mEq/L 基準) のクロス集計

		処方後		合計 のべ:487
		<132mEq/L	≥132mEq/L	
処方前	≥132mEq/L	25 (5.2%)	454 (94.8%)	479 (100%)
	<132mEq/L	3 (37.5%)	5 (62.5%)	8 (100%)

② 重篤度分類

①の結果、処方前値が基準値（136、134、132mEq/L）以上の対象者について処方後の血清 Na 値低下の程度を、薬安発第 80 号「医薬品等副作用の重篤度分類について」に基づき、グレード別に集計した。

表 12 血清 Na 値低下の程度についての重篤度分類 (投与前 136mEq/L 以上)

	>=135mEq/L	グレード1: <135 mEq/L	グレード2: <125 mEq/L	合計
前値: >=136 mEq/L	337	59	3	399

表 13 血清 Na 値低下の程度についての重篤度分類 (投与前 134mEq/L 以上)

	>=135mEq/L	グレード1: <135 mEq/L	グレード2: <125 mEq/L	合計
前値: >=134 mEq/L	382	67	3	452

表 14 血清 Na 値低下の程度についての重篤度分類 (投与前 132mEq/L 以上)

	>=135mEq/L	グレード1: <135 mEq/L	グレード2: <125 mEq/L	合計
前値: >=132 mEq/L	405	71	3	479

表 15 表 12~14 でグレード 2 になった 3 症例

性別	年齢	Na 投与前値	Na 投与中最小値	最小値の日
男	1	138	124	投与 3 日目
男*	0	150.3	119	投与 1 日目
男	6	137	122	投与 5 日目

*カルテ上に低 Na 血症発生に関する記載があった症例（次章参照）

③ 維持液処方中の血清 Na 値の推移

集団 B における、維持液連続処方期間中の血清 Na 値の日内最小値の平均値とその標準偏差の推移を図 10 に示す。横軸の「相対日」は連続処方開始日から数えた日数を表し、処方開始初日を 1 とした。青の棒グラフは、その相対日の時点で維持液が連続処方されている対象者数（のべ人数）を示す。また、処方前値からの血清 Na 値の変化量の平均値とその標準偏差の推移を図 11 に示す。ここで赤線の破線よりプロットが下回っている場合、処方前値より低値であることを表す。

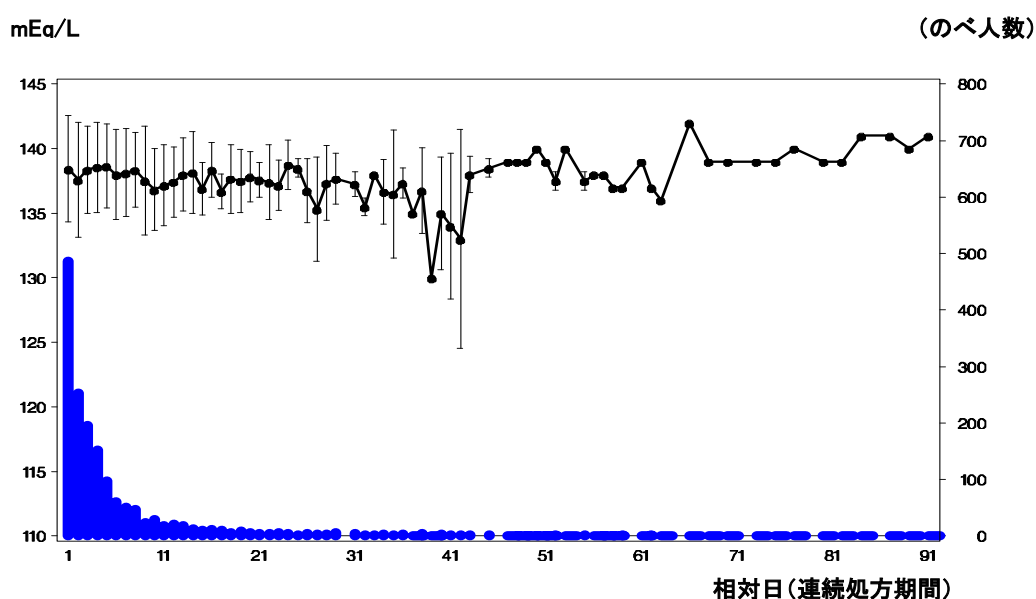


図 10 測定値の平均と標準偏差

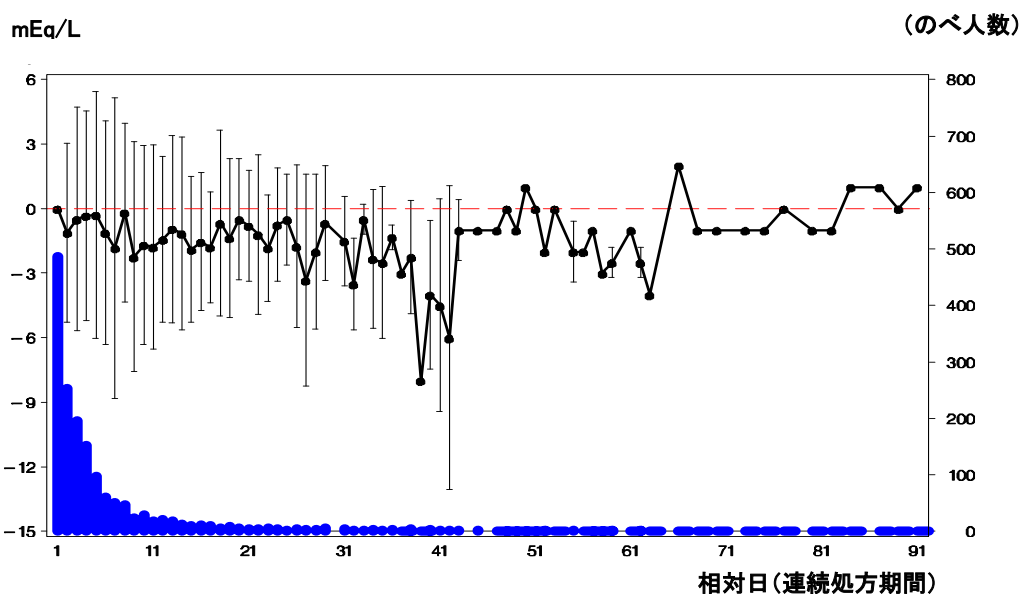


図 11 処方前値と測定値の差（変化量）の平均と標準偏差

4. 詳細調査

カルテを直接閲覧し、日常診療記録に記載されたテキスト情報に基づいて有害事象を判別する調査を、以下に定義する集団 C に対して実施した。

pre 集団 B のうち維持液処方期間中に 1 回でも 136mEq/L 未満の血清 Na 値のデータが記録されている対象者と、低 Na 血症という病名コード (ICD-10) をもつ対象者を集団 C とした (図 12)。

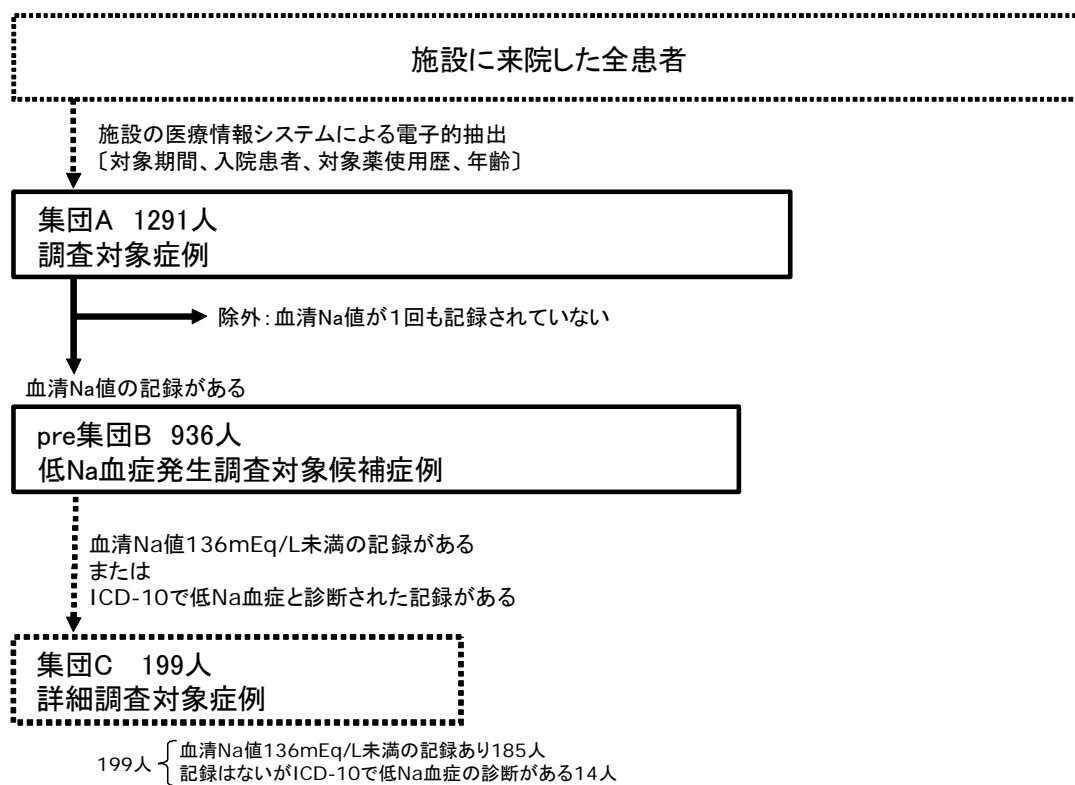


図 12 詳細調査対象者構成

① 直接閲覧の申請

本調査に参加した 3 施設は治験実施の実績を持ち、SDV 等も経験していることから、院外の調査担当者が閲覧するための体制は整っていたため、各施設の手順に従って閲覧許可を得た。電子カルテの場合、施設の電子カルテ担当者から使用方法について説明を受ける必要があった。

② 調査の実施

格納したデータベースから症例一覧表を作成し、これを参照しながら詳細調査を行った。PMDA から持参したパソコンを用いて調査結果を記録した。

③ 調査に要したリソース

いずれの施設も、電子カルテか紙カルテかにかかわらず、入力作業に用いたパソコン 1 台につき単位時間あたり 2~3 症例のペースで詳細調査を進めることができた。(ただし、紙カルテの場合、院内で使用中等の理由により、閲覧の依頼をしてから実際に閲覧するまでに時間を要することがあった。)

④ カルテ上の低 Na 血症の記載

集団 C の 199 人のうち、維持液投与期間中に血中 Na 濃度低下に関連する記載が認められた人数は 17 人であった (表 16)。実際にカルテに記載されていた表現を表 17 に示す。

表 16 カルテ上に低 Na 血症発生に関連する記載があった人数

低 Na 血症発生に関連する 記載があった人数
17 人

*維持液投与期間中および投与直後 (投与後 1 日以内) に発現した人数。

表 17 カルテ上の記載表現の種類

カルテ上の記載表現
低 Na 血症
低 Na
低 Na 気味
低 Na 改善
Na の低下
Na 低下
Na 低下傾向
Na 低く希釈傾向
Na ↓
Na やや ↓
低ナトリウム血症
低ナトリウム
ナトリウム低下傾向

⑤ 低 Na 血症発生 (136mEq/L 基準) のクロス集計

カルテ上に血清 Na 値低下に関連する記載があった 17 人のうち、3 人は前後値のいずれかが得られなかった。その内訳は、1 人は後値がなく（前値；132mEq/L）、2 人は前値がなかった（後値；125mEq/L、133mEq/L）。これらの症例を除き、前後値が揃っている 14 人（のべ 15 人）について、136mEq/L を基準としたクロス集計を行った。

表 18 低 Na 血症発生 (136mEq/L 基準) のクロス集計

		処方後		合計 のべ:15
		<136mEq/L	≥136mEq/L	
処方前	≥136mEq/L	8 (88.9%)	1 (11.1%)	9 (100%)
	<136mEq/L	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6 (100%)

⑥ 低 Na 血症発生の重篤度分類

カルテ上に低 Na 血症発生に関連する記載があった 17 人のうち、後値のない 1 人を除外した 16 人（のべ 17 人）につき、血清 Na 値低下の程度について、薬安発第 80 号「医薬品等副作用の重篤度分類について」に基づき集計した。

表 19 血清 Na 値低下の程度についての重篤度分類 (カルテ記載症例)

	≥135mEq/L	グレード1:	グレード2:	合計
		<135 mEq/L	<125 mEq/L	
	2	14	1*	17

*前値のみしかない症例は除外（前値；132mEq/L）

*前章表 13 における表 12~14 でグレード 2 になった 3 症例のうちの 1 例

Ⅲ. 考察

1. データを迅速に入手するために

(1) 申請手続き

調査申請の手続き方法や書式は各施設で異なっていたが、今後、書式の標準化等が進めば、調査開始までの期間短縮につながると考えられる。

(2) データ抽出作業に必要な協力者

本調査の依頼は薬剤部を通じて行った経緯もあり、まず薬剤部の医療情報担当者の協力を得て調査を開始した。進めていくにあたり、薬剤部だけでなく、医療情報部、小児科、臨床検査部、医事課といった多部門にわたる協力体制が重要であった。

例えば、実際に現場でシステムを使用している医療従事者へのヒヤリングにより、特定の検査を外部委託し、その検査結果が院内の通常の検査とは異なるデータベースに保管されている場合や、紙ベースで保管されている場合があることが判明した。また、臨床検査データから血清Na値のデータを選択する際、検査項目名に”Na”と”Na+”の2種類が存在し、その検査方法や運用方法が異なっていた。よって、必要なデータを正確に収集するためには、臨床検査部等の協力が必要不可欠であった。

さらに、各施設の医療情報システムのデータベース構造はブラックボックスとしてベンダーの企業秘密とされていることが一般的であり、データ抽出にはベンダーSEか、それに準ずる知識・技術を持った人材が必要であった。

(3) データの抽出元の選択

院内の複数のシステムに同じ種類のデータが蓄積されているような場合がある。例えば、薬剤に関するデータについては、オーダーリングシステム上では注射オーダーは投与ごとに、その他の薬剤オーダーはオーダーごとに、それぞれ異なるテーブル定義で蓄積されている。一方、医事会計システム上では保険請求のため、入院の場合は一日単位で蓄積されている。よって、データ加工の作業量負担を考慮すると、その後の作業目的に合った形式で出力が可能なシステムからデータを抽出することが望ましい。

(4) データの匿名化、統合にかかる問題

予め指定したテーブル定義でのデータ提供を依頼したが、各施設の導入システムやその導入状況により、出力されたファイル形式やデータ型が異なり、データの統合に時間を要した。匿名化の作業についても、施設個別の対応が必要な場合があった。全ての施設から同一のテーブル定義でデータを収集できない限り、施設数が多くなればなるほどデータ統合にかかる作業量は多くなると考えられる。

2. 入手したデータについて

(1) 投薬と検査実施の時間関係の把握

投与後に発生した有害事象を臨床検査値データから特定するためには、薬剤投与と検査実施の時間的な前後関係を把握する必要がある。しかし、医療情報システム上、薬剤情報と臨床検査情報は独立したデータとして存在していたため、本調査では、維持液処方後の低 Na 血症発生を判別するため、維持液の処方データ日時とその前後の血清 Na 検査データ日時を用いて前後関係の識別を行った。

ただし、処方日時と実際の投薬日時は異なることがあることから、処方と検査実施の前後関係は、維持液投与と検査の実施の前後関係とは異なる結果を得る可能性がある。実施歴データを利用すれば、実際の投薬日時と検体採取日時との比較により、前後関係についてはより妥当な結果を得ることが出来る。しかし、本調査では実施歴データが電子化されていない施設もあったことから、データベースとして多施設のデータを統合することを考慮し、処方歴を使用した。

3. データ集計結果に関する考察

(1) 対象者全体に占める Na 評価可能集団（集団 B）の割合

本調査において、維持液処方前後の検査結果が記録されていた対象者（集団 B）は 366 人であり、調査対象者 1291 人（集団 A）に対する評価可能集団（集団 B）の割合は 28.4% にすぎなかった。

一方、連続処方日数の平均を集団間で比較した場合、集団 B、pre 集団 B、集団 A の順で長かった。処方期間が長い患者に対しては検査が複数回実施されたために、処方前後の検査結果が得られ、評価可能集団となったと考えられる。

(2) 電子媒体を用いた遡及的調査におけるデータの欠測

① 検査データの欠測

本調査は、治験に代表されるような介入研究とは異なり、後ろ向きの観察研究である。一般的に、このような研究で得られるデータは欠測も多く、集計・解析に用いるのは容易ではない。

本調査では、実施に先立ち、主要評価項目である血清 Na 検査の実施頻度について研究担当者等に確認したところ、いずれの施設でも輸液を投与する前には必ず血清 Na 値を測定しているだろうということであった。しかし、調査対象者の 27.5% は 1 回も記録されていない。この原因として、検査を実施していても、紙ベースで保存されるなど、データベ

ースには保存されていなかったこと等が考えられる。

② 病名データの欠測

本調査では、対象期間中に診断された病名の集計を行うことができたのに対し、背景情報としての病名の集計は困難であった（3. (2)参照）。

転帰情報の欠測が全病名体の 50%を占めていたことについては、データの提供を受けた時点で、すでに調査対象期間に設定した最終日から半年間以上経過していたことから、治療継続中ではなく、入力されていない可能性もあると推察される。転帰情報の入力を必須とするかどうかは、施設の運営方法に依存する。

また、入院日に一致、もしくは入院日に近い診断日の病名を抽出するなどして、入院病名などを推定できないかについても検討を行った。しかし、病名の確定診断までには時間がかかる場合もあり、診断日と入院日が同一日、または近い日だとは限らない。例えば、入院時にある疾患の疑いがあるとして病名をつけられ、その後、検査を行った結果、確定診断として、疑われた疾患とは異なる診断が改めて下されることもある。このような経緯はカルテを閲覧すれば確認できるものの、入院日を参照した病名の抽出を機械的に行うことにより把握することは困難であった。

(3) 電子媒体を用いた低 Na 血症発生に関する集計

現状の電子カルテやレセプトデータからは有害事象として機械的にデータを取得できないため、本調査では、臨床検査の客観的な数値データから機械的に低 Na 血症発生症例を特定した。低 Na 血症の発生は、原疾患によるものや、維持液以外の輸液も含む他の薬剤投与の影響等、様々な要因が複雑に重なりあうことが多い。よって、低 Na 血症の発生は検査値だけで診断できるものではないが、低 Na 血症発生リスクを定量的に評価するための事前調査として、ケース特定のためのスクリーニングに適している。

投与前に血清 Na 値が基準値以上であり、投与後に Na 値が低下した症例のうち、重篤度分類によるグレード 3 に該当する症例はなく、グレード 2 に該当するのは 3 人であった。この 3 人について、投与された他の薬剤や検査値、病名を検討したところ、腎不全や中枢性尿崩症といった原疾患による影響が大きいと考えられた。

4. 詳細調査の実施に関して

(1) カルテ（テキスト情報）からの有害事象の抽出

カルテ上の記載で血中 Na 濃度低下に関連する記載表現は 13 種類であった。カルテに自由記載で記録されるため、担当医師ごとに、もしくは担当医師の臨床判断により記載表現は異なっていると考えられる。カルテ上では低 Na 血症に関する記載はないものの、Na 値の低下が見られた直後に維持液の処方を中止するといった処方変更の記録が見られることもあった。こうした場合はテキスト情報から抽出することはできない。

また、低 Na 血症が疑われるその他の有害事象名（意識障害、痙攣、等）についても抽出を検討した。しかし、カルテ上の記載表現から、低 Na 血症やそれに関連する事象かどうかを判断することは難しく、閲覧担当者の判断により結果に差が出ることは避けられないと考えられる。

(2) ICD-10 病名（低 Na 血症）を利用した有害事象の抽出

136mEq/mL 未満の血清 Na 値をもつ患者のほかに、ICD-10 コード「低 Na 血症」が記録されている対象者も詳細調査対象とした。その結果、消化器系の原疾患（ヒルシュブリング病など）のため、塩化ナトリウムの処方が必要な場合や、頭蓋咽頭腫の手術等による Na の低下を防ぐための電解質管理が必要な場合に診断名を付けたのではないかと推定される場合もあった。よって、維持液投与後の低 Na 血症発生は、病名データ（ICD-10 コード）から判断することはできなかった。ただし、有害事象として判断できる保険請求の際の病名（治療や検査が必要となる有害事象）を調査対象とすることで、病名によっては ICD-10 コードから有害事象の情報を機械的に抽出できる可能性がある。

(3) 集団 B と集団 C の比較

集団 B で低 Na 血症発生症例として特定された 91 人のうち 8 人は、集団 C でのテキスト情報から血清 Na 値の低下の記録が確認された。また、集団 B での低 Na 血症のグレード 2 に含まれている 3 人のうち、テキスト情報においても確認されたのは 1 人のみであった。

また、集団 C のテキスト情報から、血清 Na 値の低下の記録が確認された症例として特定された 17 人（のべ 21 人）のうち 3 人（のべ 3 人）は処方前後の検査結果が揃っていなかったために評価可能集団（集団 B）には含まれなかった。

集団 B に含まれなかった対象者は、処方期が多い傾向があった。短い日数で処方が繰り返されることで、本調査で定義した「処方前値」・「処方後値」と検査実施のタイミングが合わなかったことが考えられた。そのため、さらに感度解析として、2 日までの休薬期間は処方が継続しているとみなして同様の解析を実施したが、低 Na 血症の発生件数にほとんど差は見られなかった。

IV. おわりに

本調査では、各施設の既存の医療情報システムの機能から、条件を満たす調査対象者を特定し、対象者数を速やかに把握することが可能であった。また、客観的な数値指標である臨床検査値を用いて有害事象を定義することや、施設から PMDA へ提供された薬剤データ・臨床検査データから、維持液処方後の検査値の変化を集計し、グラフ化することが可能であった。もし、病名データに有害事象/原疾患/既往等の区分、転帰情報が含まれていれば、患者背景情報としての病名や有害事象を電子的に集計することが可能であったと思われる。

医療情報システムを用いた後ろ向きの観察研究を実施する上で注意すべきこととして以下のような点が挙げられる。有害事象判定に検査データを用いる際には、日常診療で測定頻度の高い検査項目で判定される事象を選択すること、病名データを用いる際には、有害事象として判断できる保険請求の際の病名（治療や検査が必要となる有害事象）を選択すること、等。また、限定したデータ項目のみを抽出する等の工夫をし、データ収集を容易にすることで、調査テーマは限定的であるものの、多施設からの協力を得て対象者数を増やし、より有用な知見が得られる可能性がある。

本調査では、データの抽出・加工作業に関する問題、検査データ・病名データ（ICD-10コード）を利用する上での問題など、多くの問題点が明らかとなった。これらは、医療情報システム全体が、データを 2 次利用することを視野に入れた開発が行われてこなかったことに起因する。今後、診療記録等の電子化が進めば、調査研究に利用可能な機能が付加されてくるものと思われる。医療情報システムの標準化が進めば、多施設からのデータを収集・統合した解析も容易になるものと期待される。

以上