

外来患者への適切な投薬指示のための臨床決断支援システム

中村 嗣^{1,2)} 園山 智宏³⁾ 小川 将也⁴⁾
 大谷 真紀⁴⁾ 小阪 真二^{2,5)} 森本 剛^{2,6)}

概要：【背景・目的】 島根県立中央病院の臨床決断支援システムの1つとして入院患者における腎機能別の推奨投与のシステムを開発したところ有用であった。同様のシステムを外来患者に導入し、有効性を評価した。

【方法】 既存の入院患者向けシステムでは、入院患者の腎機能を自動計算し推奨投与量を画面上で医師に示したうえで、医師が最終的に用量を選択できる。同システムを元に、腎機能に基づいた抗微生物薬処方の臨床決断支援システムを外来患者用に開発した。2017年10月よりシステムを導入し、2018年9月時点では実際にカルテ画面には出さず介入前のバックグラウンドの状況で稼働中である。開始から2018年7月までの10か月間の抗微生物薬処方内容を調査し、システム本稼働後の実際の効果を予測した。

【結果】 腎機能で調整が必要な薬剤は薬品単位で35,594件であった。腎機能が測定されていなかった患者における処方は、5,675件（16%）であった。腎機能測定されていた場合に、腎機能から計算された適切な処方は27,852件（78%）で、適切でないと判断された処方は、2,067件（6%）だった。

【結語】 システム本稼働後は腎機能の測定の増加と適切でない処方の減少が期待される。

索引用語：決断支援システム、腎機能、抗微生物薬、抗微生物薬適正使用

Clinical decision support system for appropriate medication orders in outpatient service

Tsukasa NAKAMURA^{1,2)} Tomohiro SONOYAMA³⁾ Masaya OGAWA⁴⁾
 Maki OTANI⁴⁾ Shinji KOSAKA^{2,5)} and Takeshi MORIMOTO^{2,6)}

Abstract : Objectives; We had developed a clinical decision support system, which enabled physicians to order any medication with recommended doses based on the updated renal function of each inpatient at Shimane Prefectural Central Hospital. We launched the same system into outpatient settings, and evaluated them.

Methods; We developed the clinical decision support system which automatically recommended appropriate doses for any medication which needed to be adjusted for renal function for inpatients. Recommended doses were displayed on the screen for inpatients, the physician could finally select the clinical dose. Since October 2017, we installed the system in outpatients, but the recommended doses were not displayed on the screen and ran in the background to measure the baseline data. We measured the antimicrobial prescription contents for 10 months until July 2018 to predict the actual effect after system

- 1) 島根県立中央病院 感染症科
- 2) 島根県立中央病院 臨床教育・研修支援センター
- 3) 島根県立中央病院 薬剤局
- 4) 島根県立中央病院 地域医療科
- 5) 島根県立中央病院 病院長
- 6) 兵庫医科大学 臨床疫学

- 1) Department of Infectious Diseases, Shimane Prefectural Central Hospital
- 2) Clinical Education and Research Center, Shimane Prefectural Central Hospital
- 3) Department of Pharmacy, Shimane Prefectural Central Hospital
- 4) Department of Community Medicine, Shimane Prefectural Central Hospital
- 5) President, Shimane Prefectural Central Hospital
- 6) Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine

operation.

Results; We obtained 35,594 drugs regulated by renal function orders for outpatients during the study period. Patients who ordered 5,675 medications (16%) did not have renal function test which was needed. In addition, 2,067 orders (6%) were incorrect dose (over or under).

Conclusion; The clinical decision support system equipped with recommended antibiotics dose by renal function were useful for outpatients to reduce the inappropriate dose.

Key words : decision support system, renal function, antibiotics, antimicrobial stewardship

背 景

現在の医療において医療安全は最優先の重要な分野である¹⁾。また、指示を行う医師、指示を受ける看護師などは人間であり、エラーは避けられない²⁾。薬剤の中には腎機能等によって調整するべき薬剤がある。しかし、用量調整の必要な全ての薬剤について忙しい臨床医が把握した上で、もれなく調整を行うことは難しい。用量調整がうまくいかなければ過剰投与や過少投与となり副作用発現や治療不全をきたしうることが危惧される。さらに抗微生物薬適正使用の面からも適切な抗微生物薬処方重要である³⁾。

島根県立中央病院は島根県東部に位置する臨床研修病院である。統合情報システム（IIMS: Integrated Intelligent Management System）を開発し、1999年より稼働している⁴⁾。IIMS内には、現在入院患者を対象とした抗微生物薬処方時における用量調整を行う臨床決断支援システムが2011年12月より組み込まれ、運用

されている。今回は外来患者における同様のシステムの有用性を検討する。2018年9月現在ではツールは画面上に現れていない状態であり、どの程度の影響をもって稼働し、支援しうるかを検証するために、ツールの実行前のデータを検討した。

方 法

<概 要>

入院患者に対する既存のシステムは腎機能を自動計算し、それによる推奨投与量を画面上で医師に示し、医師は最終的に用量を選択することができ、医学的理由から推奨された用量以外の用量を選択することもできるものである。抗微生物薬に関連するものとしては、医師が使用する抗微生物薬を選択した時点で腎機能による推奨の投与量を画面上に表示し、医師が画面から選択できるものである（図1）。これを応用し腎機能に基づいた投薬指示の臨床決断支援システムを外来患者用に開発した。Crや身長が測定されてい

数値入力 セット

薬品名 ペニシリンGカリウム注射用100万単位

セットは複数選択できません

簡易Cr

年齢 74 歳 生年月日 1939/01/01

身長 150.0 cm 測定日 2013/01/15

血清Cr 1.500 mg/dL 検査日

簡易Cr = (140 - 年齢) × 理想体重 / 72 × 血清Cr

= 25.713 mL/min

※ 女性は 計算値 × 0.85 としています

※ 理想体重 = 身長(m) × 身長(m) × 22 で計算します

※ 血清Cr

年齢が60歳以上の場合、下記の補正がかかります

男性: 0.8mg/dL未満であれば、0.8mg/dLに補正します

女性: 0.6mg/dL未満であれば、0.6mg/dLに補正します

計算 カルテ転送

セット選択

セット名	Cr	単位	詳細
☆肺炎球菌肺炎(PSSP) Cr>50 ペニシリンGセット	Cr>50	1 瓶	詳細
☆心内膜炎、肺炎球菌肺炎(PISP) Cr>50 ペニシリンGセット	Cr>50	1 瓶	詳細
☆髄膜炎 Cr>50 ペニシリンGセット	Cr>50	1 瓶	詳細
10 ≤ Cr ≤ 50 ペニシリンGセット	10 ≤ Cr ≤ 50	1 瓶	詳細
ペニシリンGカリウム注射用100万単位		1 瓶	
生食キット100mL		1 キット	
1日6セット			
Cr<10 ペニシリンGセット	Cr<10	1 瓶	詳細

確定 キャンセル

図1 現在の処方画面（入院患者用）
入院患者の注射指示の画面の例である。薬剤「ペニシリンGカリウム」を選択した後に図に示す画面が現れる。年齢、身長、血清クレアチニン値を自動取得し、簡易クレアチンクリアランスを自動計算する。その簡易クレアチンクリアランスをもとに推奨する用量のセットを色の変化で示す。病態などで他の処方を選択することも可能である。最終的に指示する処方セットをチェックしてオーダーを発行する。身長などが測定されていない場合は空欄となり自動計算は行わない。その場合は空欄に直接に値を打ち込んで「計算」ボタンを押してオーダーを発行する事も可能である。

ければメッセージが表示される機能を追加することとした。2017年10月よりシステムは稼働しているが、2018年9月時点では実際に画面には出さずバックグラウンドで稼働中である

<対象>

2017年10月から2018年7月までの10か月間。島根県立中央病院で処方された全外来処方のうち、腎機能で調整が必要な処方を行ったものを対象とした。

<推奨投与量>

推奨投与量は、腎機能で調整が必要な薬剤に対して島根県立中央病院薬剤局が中心となって、主にクレアチニンクリアランスに基づいた腎機能による推奨投与量を定めている（付表）。そのうち抗微生物薬に関しては島根県立中央病院の抗菌薬適正使用支援チーム（AST: Antimicrobial Stewardship Team）および感染制御チーム（ICT: Infection Control Team）が、PK/PD理論をもとに定めた投与量を推奨投与量とした。推奨投与量範囲内（Correct dose）とは、その推奨投与量の範囲内にあるものであり、推奨投与量範囲外（Incorrect dose）とは、推奨投与量範囲内にないもので、過量投与・過少投与と考えられる処方である。

<データ抽出>

病院関連の情報は、島根県立中央病院の年報データより抽出した。抽出項目は、2017年のデータで、病床数、職員数、入院患者（総数、性別、年齢）、外来患者（来院部署、来院方法）、外来患者の総処方箋数。

システムに関連するデータの抽出は、島根県立中央病院情報システム管理室において情報処理を専門とする職員が抽出した。抽出項目は、腎機能で調整が必要な処方薬の薬品単位での処方数、抗微生物薬の内容、3か月以内の腎機能測定有無、腎機能が測定された場合は推奨投与量範囲内外である。

<解析>

得られたデータをもとに記述統計を行う。数と割合（%）または中央値〔四分位値〕で表記する。単変量解析において、カテゴリ変数はカイ二乗検定を行った。統計解析は、Stata15を用いて行った。

付表：推奨投与を行う腎機能により調整が必要な薬剤のリスト（主成分のみ）

アテノロール	セフカベン	ピボキシル
アマンタジン	セフジトレン	ピボキシル
アモキシシリン	セフジニル	
アログリプチン	セフタジジム	
アロプリノール	セフメタゾール	
アンピシリン	タゾバクタム・ピペラシリン	
アンピシリン・スルバクタム	ダビガトラン	
イミベネム・シラスタチン	チアプリド	
エナラプリル	テノホビル	
エノキサパリン	トラネキサム酸	
エブレレノン	ドリペネム	
エムトリシタピン・テノホビル	ピオグリタゾン	
エリスロマイシン	ピペラシリン	
オセルタミビル	ピルシカイニド	
オロパタジン	ファモチジン	
クラリスロマイシン	フェキソフェナジン	
グリクラジド	フェソテロジン	
グリベンクラミド	ブシラミン	
グリメピリド	フルコナゾール	
ソリフェナシン	フレカイニド	
ジゴキシン	フロモキセフ	
ジソピラミド	ベザフィブラート	
シタグリプチン	ベンジルペニシリン	
シタフロキサシン	ベンラファキシシン	
シプロフロキサシン	ホスホマイシン	
シベンゾリン	ミノドロン酸	
シロドシン	メチルジゴキシン	
スルタミシリン	メトホルミン	
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	メトロニダゾール	
セチリジン	メロペネム	
セファゾリン	ラコサミド	
セファレキシシン	ラニチジン	
セフェピム	リセドロン酸	
セフォタキシム	リバーロキサバン	
セフォチアム	レボセチリジン	
	ロスバスタチン	

<倫理・COI>

この研究は、島根県立中央病院の臨床研究・治験審査委員会の承認を受けている（R16-064）。政策科学総合研究事業（臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業）「安全な薬物治療をリアルタイムで支援する臨床決断支援システムの開発に関する研究」の研究費を用いて実施した。

結 果

<病院統計>

2017年の島根県立中央病院の病床数は634床、医師数は167名で全職員1,180名のうち14%であった（表

表1 Hospital characteristics (2017)

Shimane Prefectural Central Hospital from 1940 Tertiary educational medical hospital, Japan 1999- Integrated intelligent management system	
Contents	no (%)
Number of beds	634
Medical staff	1,180
Doctors	167 (14)
Nurses	687 (58)
Paramedical	205 (18)
Clerk	121 (10)
Patients	
Inpatients	12,340
Age, years, median [IQR]	67 [38-80]
Male	6,197 (50)
In hospital death	511 (4)
Outpatients	249,733
Emergency Room	21,838 (9)
Ambulance	4,068 (19)
Doctor helicopter	490 (2)
Walking	227,895 (91)
Prescription	
Inpatients prescription count	97,466
June, 2017	8,051
Outpatient prescription count	108,223
June, 2017	9,088

1)。入院患者数は12,340人で、年齢の中央値は67歳（四分位範囲38-80歳、最小0歳-最大107歳）、男性は6,197人（50%）、院内死亡は511人（4%）であった。外来患者数は249,733名で、救急受診は21,838人（9%）であった。救急受診の内、救急車での来院は4,068名（19%）、ドクターヘリ利用は490名（2%）であった。総処方数は入院で97,466件、外来で108,223件、6月の1か月当たりではそれぞれ8,051件、9,088件であった。

<処方薬>

研究期間中における腎機能で調整が必要な薬品数は、薬品単位で35,594件であった（図2）。腎機能が測定されていなかったものは、5,675件（16%）であった。腎機能が測定されていた処方方は29,919件（84%）で、腎機能から計算された適切な処方方は27,852件（78%）で、適切でないと判断された処方方は、2,067件（6%）だった。

腎機能が測定された処方29,919件のうち、抗微生物

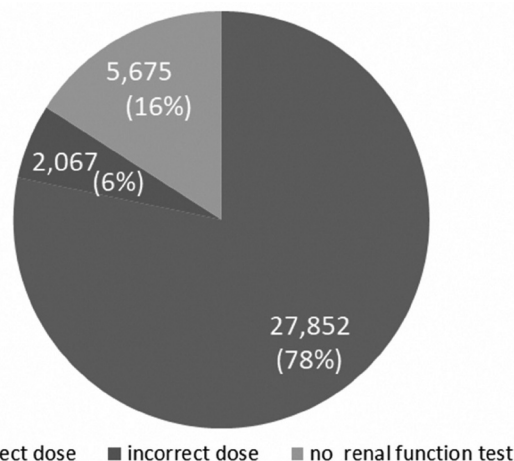


図2 外来処方内容（2017年10月から2018年7月）

10か月間で腎機能での調整が必要な抗微生物薬等の処方方は合計35,594処方であった。そのうち5,675（16%）は腎機能が測定されていなかった。腎機能が測定された処方の方の内、27,852（78%）は腎機能での推奨投与量範囲内であった。2,067（6%）は推奨投与量範囲外であった。

表2 Drugs regulated by renal function

Total drugs	All antibiotics	Oral antibiotics
29,919	7,766 (26)	6,495 (22)

薬は7,766件（26%）、そのうち経口抗微生物薬は6,495件（22%）であった（表2）。抗微生物薬の推奨投与量範囲内の処方方は7,064件（91%）で、推奨投与量範囲外は702件（9%）であった（表3）。抗微生物薬以外の腎機能で調整が必要な薬品の推奨投与量範囲内の処方方は20,788件（94%）で、推奨投与量範囲外は1,365件（6%）であった。抗微生物薬処方の方が推奨投与量範囲外の割合が高かった（ $p < 0.001$ ）。

経口の抗微生物薬の中では第3世代セフェム系薬の推奨投与量範囲外の割合が36%と高かった（表4）。次いでキノロン剤が8%であった。第3世代セフェムと同系統のβラクタム系でも第1世代セフェムおよび同ペニシリン系は推奨投与量範囲外の割合は3%と第3世代セフェムの十分の一以下であった。マクロライド・ST合剤・その他の抗微生物薬は1-3%であった。抗微生物薬の種別による推奨投与量範囲外の割合には差が認められた（ $p < 0.001$ ）。

考 察

今回我々は腎機能で調整が必要な薬品に対するシステムのベースラインでの稼働状況を解析することによ

表3 Univariate analysis Antibiotics and other drugs regulated by renal function

Classification	All drug	Correct dose	Incorrect dose	p-value
Antibiotics	7,766	7,064 (91)	702 (9)	<0.001
Other	22,153	20,788 (94)	1,365 (6)	

表4 Breakdown of oral antibiotics

Classification	All antibiotics	Correct dose	Incorrect dose
β -lactam			
Penicillin	1,839	1,787 (97)	52 (3)
1st Cephem	502	489 (97)	13 (3)
3rd Cephem	1,509	969 (64)	540 (36)
Macrolide	1,362	1,346 (99)	16 (1)
ST	757	734 (97)	23 (3)
Quinolone	244	224 (92)	20 (8)
Other	187	183 (98)	4 (2)
Total	6,495	5,818 (90)	677 (10)

p<0.001

り、システムの有用性について検討した。

病院の特性に関しては、同様の規模の全国の平均とほぼ差がないと考えられた⁵⁾。すなわち、全国の500床以上の平均ベッド数は618、2017年6月の1か月平均入院処方数は8,434、2017年6月の1か月平均外来処方数は11,236、平均医師数は194、医師一人当たりの1か月平均入院処方数は43.5、医師一人当たりの1か月平均外来処方数は57.9との報告に対し、島根県立中央病院ではそれぞれ634、8,051、9,088、167、49.1、55.4であり、同等と考えられる。したがって今回のデータは全国の病院でも応用できる可能性がある。

腎機能で調整が必要な薬品のうち約1/4が抗微生物薬であった。また、抗微生物薬は他の腎機能で調整が必要な薬品よりも推奨投与量範囲外が多かった。過去の研究でもガイドラインで推奨されたアミノグリコシド系抗菌薬投与量の研究⁶⁾、ICUでの腎機能に応じた抗微生物薬量の検討⁷⁾、などにおいても過量投与の調整が必要とされており、抗微生物薬は緊急に処方されることも多いので慎重な処方が検討される。

内服抗微生物薬では第3世代セフェム系薬およびキノロン剤で推奨投与量範囲外が多かった。先行研究では数種類の抗微生物薬での腎機能による決断支援システムはあるが⁸⁾、今回の研究のように65種類以上の薬剤を対応するシステムではないので処方内容の比較は困難ではある。ただ、第3世代セフェム系薬およびキノ

ロン剤は、薬剤耐性（AMR）対策アクションプランでも減量が目標として挙げられており⁹⁾、薬剤の選択の問題のみならず用量でも問題がある傾向にあると考えられた。第3世代セフェム系薬に関しては、他の β ラクタム系のペニシリン系・第1世代セフェムが推奨投与量範囲内が多いことを比べて考えると、第3世代セフェム系薬は十分に吟味されずに使用されている可能性がある。今後は用量のみならず、より適切に薬剤の選択ができる方法が望まれる。

今回の研究ではいくつかの限界が挙げられる。1つ目は、単一での施設での状況であること。ただし、同様の病院と処方数などが大きくずれていないのでおおむね同等の規模の病院では当てはまると考えられる。2つ目は、腎機能のみで他の問題（肝障害・アレルギーなど）は検討されていないこと。また一般的には腎機能低下時に用量を下げることは検討されるが、肥満などに対する用量増量に関してはシステムに組み込まれていないので今後の検討が必要である¹⁰⁾。3つ目は、今回はベースラインでの検討なので実際の効果は不明で、オーバードーズに関する方策などの対策が今後必要となってくる¹¹⁾。これは実際に画面上で表示してからの効果で再検討の必要がある。

結 語

腎機能による抗微生物薬投与量推奨ツールは臨床決

断支援システムとして有用であり、外来患者に対しても安全に投与するツールとなりうる。

謝 辞

データ抽出に関して、株式会社テクノプロジェクトヘルスケアソリューション事業部 ヘルスケアシステム部 倉橋修一氏、三島優志氏、株式会社日本ハイソフト医療情報処理サービス部 飯國 智氏にお世話になりましたので、謝意を表します。

【参考文献】

- 1) <http://www.who.int/patientsafety/en/> 【2018-08-30】
- 2) Dekker S: The criminalization of human error in aviation and healthcare: A review. *Safety Science*, 2011; 49: 121-127
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き 第一版. 東京：厚生労働省健康局結核感染症課, 2017
- 4) <http://www.spch.izumo.shimane.jp/hospital/effort/inteinfosys/index.html>; Japanese 【2018-08-30】
- 5) 薬剤師会総務部：平成28年度「病院薬剤部門の現状調査」集計結果報告：日本病院薬剤師会雑誌, 2017; 53(7): 751-819
- 6) Diasinos N, Baysari M, Kumar S, Day RO: Does the availability of therapeutic drug monitoring, computerised dose recommendation and prescribing decision support services promote compliance with national gentamicin prescribing guidelines? *Intern Med J*, 2015; 45(1): 55-62
- 7) Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ: Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy*, 2015; 35(11): 1063-1075
- 8) Heringa M, Floor-Schreuderling A, De Smet PAGM, Bouvy ML: Clinical Decision Support and Optional Point of Care Testing of Renal Function for Safe Use of Antibiotics in Elderly Patients: A Retrospective Study in Community Pharmacy Practice. *Drugs Aging*, 2017; 34(11): 851-858
- 9) <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120777.pdf> 【2018-08-30】
- 10) Janson B, Thursky K: Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis*, 2012; 25(6): 634-649
- 11) Koch G, Schropp J, Pfister M: Facilitate Treatment Adjustment After Overdosing: Another Step Toward 21st-Century Medicine. *J Clin Pharmacol*, 2017; 57(6): 704-711