ポスター | 医療支援
# ポスター3
# 医療支援
2019年11月23日(土) 09:00 〜 10:00 ポスター会場2 (国際展示場 展示ホール8)

[3-P2-1-06] 免疫抑制・化学療法による治療を受ける患者の B型肝炎ウイルス再活性化予防に対する臨床意思決断支援システムの有効性の検討

幸田 恭治[1]、○清永 智子[1]、越智 文也[1]、有馬 秀樹[1]、樫部 公一[2]、寺崎 信明[2]、吉野 茂文[3]、日髙 勲[4]、猪飼 宏[2]、北原 隆志[1]、石田 博[2] （1. 山口大学医学部附属病院薬剤部, 2. 山口大学医学部医療情報部, 3. 山口大学医学部附属病院腫瘍センター, 4. 山口大学医学部附属病院肝疾患センター）

キーワード：Hepatitis B virus, de novo hepatitis B, Clinical decision support system, Immunosuppressant, Anticancer drug

【目的】　2011年，悪性リンパ腫の患者にリツキシマブ（以下， RIT）を投与後に HBVの再活性化（以下，再活性化）が発生し患者が死亡した例が報告されている。このように HBV既往感染患者への免疫抑制剤・抗がん剤の投与は再活性化の恐れがあり，適正な検査を実施し予防することが重要である。　これに伴い，当院では，「 B型肝炎治療ガイドライン」に則った検査実施の推奨を医師に提示する臨床意思決断支援システム（以下，本システム）を開発した。 RITをモデル医薬品として本システムの運用を開始し，後に再活性化の恐れのある抗がん剤等へ対象を拡大した。そこで，本システムの有効性を検証した。

【方法】　2014年9月21日から2018年3月20日までの期間に病院情報システムから収集したデータを用いて，本システムへの医師の対応割合，本システム稼働前後における対象患者への HBV検査の実施率を比較した。

【結果・考察】　本システムへの医師の対応割合は90%であった。つまり，医師が本システムを確認していることが示された。本システム稼働前の RITにおける HBs抗原， HBc抗体の検査実施率はそれぞれ76%，95%であった。本システム稼働後はそれぞれ85%，94%であった。 RITにおける HB s 抗原検査実施率は上昇傾向を示したが有意差は見られなかった。
また，対象とした再活性化の恐れのある免疫抑制剤・抗がん剤における HBs抗原， HBc抗体の検査実施率はシステム稼働前後で大きな変化は見られなかった。
原因として， RITは死亡事故報道等によって危険性が認知されているが，他の再活性化の恐れのある免疫抑制剤・抗がん剤の危険性が認知されていないことが考えられた。今後，本システムの認知度を上げる取り組みや、再活性化の恐れのある免疫抑制剤・抗がん剤の危険性を啓発していくことが重要である。

©一般社団法人 日本医療情報学会

免疫抑制・化学療法による治療を受ける患者のB型肝炎ウイルス再活性化予防に対する臨床意思決定支援システムの有効性の検討

幸田 恭治[*1]、清永 智子[*1]、越智 文也[*1]、有馬 秀樹[*1]、樫部 公一[*2]、寺崎 信明[*2]、吉野 茂文[*3]、日髙 勲[*4]、猪飼 宏[*2]、北原 隆志[*1]、石田 博[*2]

*1 山口大学医学部附属病院薬剤部*2 山口大学医学部医療情報部、
*3 山口大学医学部附属病院腫瘍センター、*4 山口大学医学部附属病院肝疾患センター

Effectiveness of Clinical Decision Support System for the prevention of HBV reactivation in patients undergoing immunosuppression / chemotherapy treatment

Kyoji Kouda[*1], Tomoko Kiyonaga[*1], Fumiya Ochi[*1], Hideki Arima[*1], Kouichi Kashibe[*2], Nobuaki Terasaki[*2], Shigefumi Yoshino[*3], Isao Hidaka[*4], Hiroshi Ikai[*2], Takashi Kitahara[*1], Haku Ishida[*2]

*1Department of Pharmacy, Yamaguchi University Hospital, *2Medical Informatics and Decision Sciences, Yamaguchi University Hospital, *3Oncology center, Yamaguchi University Hospital, *4Center for Liver Disease, Yamaguchi University Hospital

The administration of immunosuppressive agents and anti-cancer drugs to a patient infected with hepatitis B virus (HBV) is known to cause reactivation and de novo hepatitis B virus infection. Therefore, appropriate HBV testing is required for patients undergoing treatment with immunosuppressants and anti-cancer agents. We developed a system "Clinical Decision Support System (CDSS): Alert Reminder" that assists doctors to deliver an appropriate response. In this study, using data gathered from hospital information system, we investigated the percentage of physician's responses to alerts, and the rate of implementation of virus testing, before and after system operation, and evaluated the effectiveness of this system. As a result, the HBs antigen test rate increased by 3.4%, then the HBc antibody test rate and the HBs antibody test execution rate was increased by 9.2% and 2.7%, respectively, before and after system operation. All data was statistically significant. Consequently, it was suggested that the CDSS is effective for elevating the rate of appropriate examination for the prevention of HBV reactivation.

Keywords: de novo hepatitis B, Clinical decision resolution support system, Immunosuppressant, Anticancer drug

1. 緒論

B 型肝炎とは B 型肝炎ウイルス（以下、HBV とする）持続感染者の 15～40％が慢性肝炎を発症し、これから肝硬変、肝不全に進行したり、肝細胞がんを発症したりするリスクを増大させる疾患である。日本においては垂直感染が主であったため、これを防ぐことができればこの疾病は根絶できると考えられていたが、成人後に感染し慢性化する症例が発見され、全国的に広まっていった [1)]。

HBV は肝細胞に感染した後、DNA 複製の起点が核内の環状二本鎖 DNA（以下、cccDNA とする）であり、これが存在する限り HBV 複製の継続が可能となる。これまで HBV 感染後の治療により治癒したとされた患者の肝細胞核内にも cccDNA は継続して存在し、HBV 既往感染後に、現在の強い免疫抑制作用をもつ薬剤(リツキシマブなど)や抗がん剤等を投与することで、HBV が再活性化し、肝炎を引き起こすことが知られている [2)]。B 型肝炎再活性化の機序は以下の通りである。

①化学療法に伴う免疫抑制により核内に cccDNA が存在する肝細胞内でウイルス複製が増強、これにより血中にウイルス粒子、HBs 抗原、HBe 抗原が出現、その量が上昇する。

②化学療法の中断に伴う免疫システムの機能回復により、細胞表面にウイルス抗原ペプチドを提示した HBV 感染肝細胞が排除され、肝障害、肝細胞壊死を引き起こす。臨床的な観点では、この段階で ALT 上昇を伴った肝炎が発症、それに続く肝不全により死に至るケースも見られる。

実際に 2011 年、悪性リンパ腫の患者にリツキシマブを投与後に HBV-DNA が陽性であったにも関わらず B 型肝炎の再活性化予防のための核酸アナログ製剤の投与を行わなかったために劇症肝炎を発症し患者が死亡した例が報告されている。この件では、医師らがガイドラインを遵守していなかったとして訴訟問題にまで発展している [3)]。このように HBV 既往感染患者への免疫抑制剤や抗がん剤等の投与は B 型肝炎再活性化の恐れがあり、十分な注意が必要である。

以上のように、HBV 再活性化による肝炎の発症は他の疾患の治療に伴って起こるもので、適正な検査を実施し予防することが重要である。

そのため、現在、日常診療において免疫抑制剤や抗がん剤による治療を受ける患者に対し、「B 型肝炎治療ガイドライン(日本肝臓学会)」に則った HBV 関連検査が実施されている。しかしながら B 型肝炎の再活性化を予防するための適正な検査が行われない恐れがあるために、山口大学医学部附属病院（以下、当院とする）医療情報部は、ガイドラインに則った検査実施の推奨を医師に提示する臨床意思決定支援システム（以下、CDSS とする）を開発、2017 年 3 月 21 日より稼働した。CDSS とは，「症例特有の助言を作成するために 2 つ以上の患者データを使用する能動的な知識システム」である [4)]。本システムは，免疫抑制剤，抗がん剤を処方したときに，「B 型肝炎治療ガイドラインの図8（図 1）」[5)]に従った検査実施を医師へ推奨するアラート（以下，アラートとする）を提示するシステムである。本システムの有効性を検証することは重要で

ある。

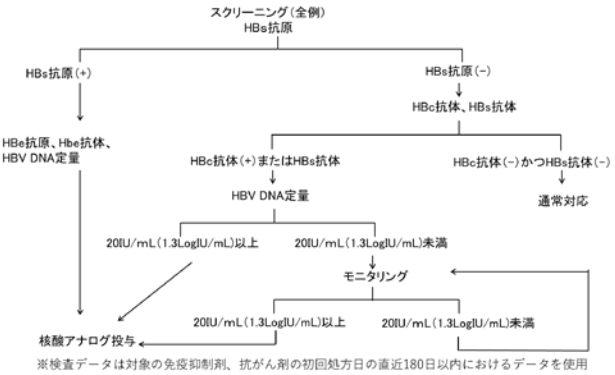


図１．B 型肝炎治療ガイドライン図８（一部改変）

2. 目的

本研究では、CDSS による「アラート」が機能することにより、医師が適切な検査等の対応を行う等の、HBV 感染あるいは既往感染患者の HBV 再活性化リスクを低下させる診療行動を促進することへの有効性を評価することを目的として、当院の病院情報システムにおいて診療の中で蓄積された記録を用いて調査した。

3. 方法

3.1 対象

2014 年 9 月 21 日から 2019 年 3 月 20 日までの期間に当院の患者で、以下の選択基準をすべて満たした患者を対象とした。

選択基準は、①対象年齢　基準なし、②性別　基準なし、③「B 型肝炎治療ガイドライン　第 3 版」[6]の表 25「添付文書上 B 型肝炎ウイルス再活性化について注意喚起のある薬剤」に記載されている薬品であり当院採用薬品（表 1；当院採用対象薬品）のうち抗がん剤を用いた患者、④入院・外来は問わないとした。除外基準は特に設けなかった。

3.2 観察項目

Ⅰ期、Ⅱ期での以下の情報

① 使用されたHBV 再活性化予防の対象となる抗がん剤名、初回処方日

② ①が処方された患者の診療科、性別、年齢、病名，臨床検査値，薬歴

③ B 型肝炎ウイルス検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体）の実施情報、検査実施日

3.3 解析・分析方法

3.3.1 対象期間Ⅰ、Ⅱ期における対象患者へのB 型肝炎ウイルス検査の実施率比較

①それぞれの期間における以下の情報を取得した。

（C）対象患者数

（D)対象の抗がん剤の初回処方日の直近 180 日以内または、対象期間内における HBs 抗原検査が実施された対象患者数

（E）対象の抗がん剤の初回処方日の直近 180 日以内または、対象期間内に実施された HBs 抗原検査が陰性であった患者数

（F）「（E）」の患者の内、対象の抗がん剤の初回処方日の直近 180 日以内または、対象期間内に HBc 抗体検査が実施された患者数

（G）「（E）」の患者の内、対象の抗がん剤の初回処方日の直近 180 日以内または、対象期間内に HBs 抗体検査が実施された患者

② 実施率の推計と比較を下記の式に基づいて算出した。

HBs 抗原検査実施率＝(D)/(C)

HBc 抗体検査実施率＝(F)/(E)

HBs 抗体検査実施率＝(G)/(E)

期間Ⅰ、Ⅱにおけるそれぞれの検査実施率の比較を行った。

3.3.2 初回処方日からHBs抗原検査実施までの時間の比較

HBs抗原検査が処方日 180 日以内に未実施、かつそれぞれの対象期間内に実施されている患者を対象とした。システム稼働前後の対象医薬品の初回処方日から検査実施までの日数を算出し、システム稼働前後の累積検査実施曲線を求めた。

表 1. 当院採用対象薬品

一般名	医薬品名
アザチオプリン	イムラン錠50mg
アスナプレビル	スンベプラカプセル100mg
アスナプレビル/ダクラタスビル塩酸塩/ベクラブビル塩酸塩	ジメンシー配合錠
アダリムマブ（遺伝子組換え）	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0．4mL
アバタセプト（遺伝子組換え）	オレンシア点滴静注用250mg/皮下注125mgオートインジェクター1mL
イブルチニブ	イムブルビカカプセル140mg
イマチニブメシル酸塩	グリベック錠100mg
インフリキシマブ（遺伝子組換え）	レミケード点滴静注用100
エタネルセプト（遺伝子組換え）	エンブレル皮下注25・50mgシリンジ/50mgペン/皮下注用25mg
エベロリムス	アフィニトール錠5mg/サーティカン錠0．25mg/0．75mg
エルバスビル	エレルサ錠50mg
オテラシルカリウム/ギメラシル/テガフール	ティーエスワン配合OD錠T20/T25 ティーエスワン配合顆粒T20/T25
グラゾプレビル水和物	グラジナ錠50mg
ゴリムマブ（遺伝子組換え）	シンポニー皮下注50mgシリンジ
シクロスポリン	サンディミュン点滴静注用250mg ネオーラル10mg/25mgカプセル/ネオーラル内用液10%
シロリムス	ラパリムス錠1mg
セルトリズマブ　ペゴル（遺伝子組換え）	シムジア皮下注200mgシリンジ
ソホスブビル	ソバルディ錠400mg
ソホスブビル/レジパスビル　アセトン付加物	ハーボニー配合錠
ダクラタスビル塩酸塩	ダクルインザ錠60mg
タクロリムス水和物	グラセプターカプセル0．5mg/1mg プログラフカプセル1mg/プログラフ注射液2mg プログラフ顆粒0．2mg
ダサチニブ水和物	スプリセル錠20mg/50mg
デキサメタゾン	デカドロンエリキシル0．01%/デカドロン錠0．5mg レナデックス錠4mg
デキサメタゾンパルミチン酸エステル	リメタゾン静注2．5mg
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デキサート注射液6．6mg
テムシロリムス	トーリセル点滴静注液25mg
テモゾロミド	テモダールカプセル20mg/100mg
トシリズマブ（遺伝子組換え）	アクテムラ点滴静注用80mg/200mg 皮下注162mgオートインジェクター
トファシチニブクエン酸塩	ゼルヤンツ錠5mg
トリアムシノロンアセトニド	ケナコルトーA筋注用関節腔内用水懸注40mg/1mL
ニロチニブ塩酸塩水和物	タシグナカプセル150mg/200mg
バシリキシマブ（遺伝子組換え）	シムレクト静注用20mg
ヒドロコルチゾン	コートリル錠10mg
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・コーテフ注射用100mg
フルダラビンリン酸エステル	フルダラ錠10mg/フルダラ静注用50mg
フルドロコルチゾン酢酸エステル	フロリネフ錠0．1mg
プレドニゾロン	プレドニゾロン錠1mg（旭化成）/プレドニン錠5mg
プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	水溶性プレドニン10mg/20mg
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	リンデロン注2mg/4mg/ステロネマ注腸3mg
ベンダムスチン塩酸塩	トレアキシン点滴静注用100mg
ボスチニブ水和物	ボシュリフ錠100mg
ボルテゾミブ	ベルケイド注射用3mg
ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル250
ミゾリビン	ブレディニン錠50
メチルプレドニゾロン	メドロール錠4mg/注射用
メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	注射用ソル・メルコート40/125/500/1000
メトトレキサート	メソトレキセート錠2．5mg/リウマトレックスカプセル2mg メソトレキセート5mg/50mg メソトレキセート点滴静注液200mg/1000mg
リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン注100mg/500g
ルキソリチニブリン酸塩	ジャカビ錠5mg
レナリドミド水和物	レブラミドカプセル5mg
レフルノミド	アラバ錠20mg
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用25mg

3.3.3 統計的処理

システム稼働前後の HBs 抗原検査実施率，HBc 抗体検査

実施率，HBs 抗体検査実施率はカイ 2 乗検定を行い、システム稼働前後の累積実施曲線は一般化ウィルコクソン検定を行った。$p<0.05$ を有意とした。

3.4 倫理的配慮

本研究は，山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会（IRB）の承認を得て実施した。

4. 結果

4.1. HBs 抗原検査実施率

病院情報システムから 2014 年 9 月 21 日～2017 年 3 月 20 日（Ⅰ）、 2018 年 3 月 21 日～2019 年 3 月 20 日（Ⅱ）の「対象患者数」、「対象治療薬の初回処方直近 180 日以内または。対象期間内に HBs 抗原検査が実施された対象患者数」を抽出し、HBs 抗原検査実施率を求めた。

最初にⅠ、Ⅱ期におけるそれぞれの対象医薬品を投与した処方データを抽出し、このうち患者の重複を解消するために、最も過去の処方日のデータを選択し，対象患者数を求めた。B 型肝炎再活性化を引き起こす可能性のある医薬品を投与された対象患者数はⅠ期に 5845 件，Ⅱ期に 2986 件であった。

次にこの対象患者データから初回処方日から 180 日以内かつ対象期間内に HBs 抗原検査を実施した患者を抽出し、HBs 抗原検査実施患者数を求めた。HBs 抗原実施患者数は，Ⅰ、Ⅱ期において，それぞれ 5003 件，2657 件であった。

以上の結果から，HBs 抗原検査実施率は，Ⅰ期は 85.6%，Ⅱ期は 89.0%であった。システム稼働後に検査実施率は 3.4%増加し，統計学的にⅠ期とⅡ期の HBs 抗原実施率に有意差が認められた（図 3(a)）。

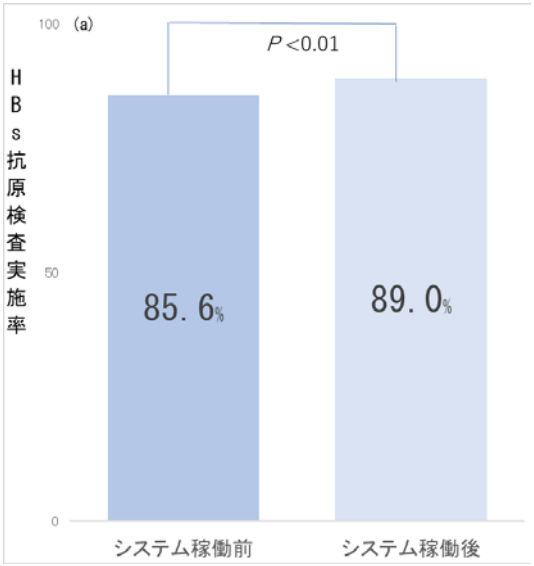


図 3 (a)HBs 抗原検査実施率.

4.2 HBc 抗体検査実施率

病院情報システムから 2014 年 9 月 21 日～2017 年 3 月 20 日（Ⅰ）、 2018 年 3 月 21 日～2019 年 3 月 20 日（Ⅱ）の「対象治療薬の初回処方直近 180 日以内かつ対象期間内に実施された HBs 抗原検査が陰性であった対象患者数」、「この患者のうち対象治療薬の初回処方直近 180 日以内に HBc 抗体検査が実施された対象患者数」を抽出し、HBc 抗体検査実施率を求めた。

まずⅠ、Ⅱ期のそれぞれの対象患者データと HBs 抗原検査実施患者データから抽出し，HBs 抗原検査陰性患者数は，Ⅰ期では 3760 件，Ⅱ期では 2192 件であった。

次にⅠ、Ⅱ期のそれぞれの対象医薬品投与を投与した患者データと初回処方日から 180 日以内かつ対象期間内に HBc 抗体検査を実施した患者データから求めた。HBc 抗体検査実施患者数はⅠ期において 1114 件，Ⅱ期において 852 件であった。これらの結果を用いて，HBc 抗体検査実施率を算出し，Ⅰ，Ⅱ期における HBc 抗体検査実施率はそれぞれ 29.6%，38.9%であった。統計学的に有意であった。

4.3 HBs 抗体検査実施率

病院情報システムから 2014 年 9 月 21 日～2017 年 3 月 20 日（Ⅰ）、 2018 年 3 月 21 日～2019 年 3 月 20 日（Ⅱ）の「対象治療薬の初回処方直近 180 日以内かつ対象期間内に実施された HBs 抗原検査が陰性であった対象患者数」、「この患者のうち対象治療薬の初回処方直近 180 日以内かつ対象期間内に HBs 抗体検査が実施された対象患者数」を抽出し、HBs 抗体検査実施率を求めた。

Ⅰ、Ⅱ期のそれぞれの対象患者数データと初回処方日から 180 日以内に HBs 抗体検査実施した患者データから重複を除外して抽出した。Ⅰ期，Ⅱ期における HBs 抗体検査実施患者数は，それぞれ 2065 件，1264 件であった。

これらの結果から HBs 抗体検査実施率は，Ⅰ期で 54.9%，Ⅱ期で 57.7%となった。統計学的な有意差が認められた。

4.4 HBs 抗原累積検査実施曲線

病院情報システムから 2014 年 9 月 21 日～2017 年 3 月 20 日（Ⅰ）、 2018 年 3 月 21 日～2019 年 3 月 20 日（Ⅱ）の「HBs 抗原検査が対象治療薬の初回処方直近 180 日以内未実施かつ対象期間内に実施された対象患者」を抽出し、初回処方日から HBs 抗体検査されるまでの日数を求め、Kaplan-Meier 法で検査累積実施曲線を作成した。結果、システム稼働前後において、統計的に有意であった(図 4)。

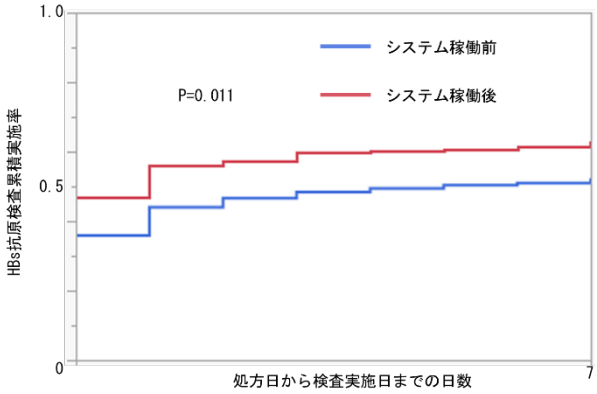


図 4 HBs 抗原検査累積実施曲線.

5. 考察

5.1 HBV 検査実施率

当院での HBs 抗原検査実施率はそれぞれシステム稼働前 85.6%（Ⅰ）、システム稼働後 89.0%（Ⅱ）となり，Ⅱ期の方の実施率が高い結果となり，システム前後での統計学的有意差が認められた。しかし，システム稼働前後において，HBV 検査の基本であるにもかかわらず 10%余りの患者が適正な検査が行われていない。これは，国が進める「肝炎総合対策の推進」[6]の一つである肝炎検査の受診勧奨が進んできている

影響で他の医療機関で検査を実施している患者数が増加している可能性が考えられた。

システム稼働前後における HBc 抗体検査実施率はそれぞれ 29.6%（Ⅰ）、38.9%（Ⅱ）となりシステム稼働後の実施率が高くなった。システム稼働後に検査実施率は 9.2%上昇し，統計学的に有意差が認められた。システム稼働後に検査実施率が有意に上昇していることから、本システムは適正な検査実施率の向上に寄与することが示唆された。

システム稼働前後にいて，HBs 抗体検査実施率はそれぞれ 54.9%（Ⅰ）、57.7%（Ⅱ）となりシステム稼働前の実施率が高かった。システム稼働後に検査実施率は 2.7%上昇し，統計学的な有意な差が認められた。

本システムによって、対象薬剤の初回処方日からHBs抗原実施までの時間が短縮したことにより、HBV の再活性化の予防に貢献できると考える。

5.2 研究の限界

研究では、対象期間中にB型肝炎治療ガイドラインの改訂が行われているが、この影響は考慮していない。また、対象期間中に当院で対象医薬品の使用が終了した患者、対象医薬品が開始された患者が混在し、他の病院での治療を受けている患者について検討する必要があると考える。

6. 結論

本研究において，免疫抑制・化学療法による治療を受ける患者の B 型肝炎ウイルス再活性化予防に対する臨床意思決定支援システムが稼働することで HBV 関連検査の実施率が向上したことから、本システムは HBV の再活性化の予防に有効であることが示唆された。

しかし、HBV に関連する実施率は低く、さらなる適正な検査実施を促進する施策が必要と考える。そのためには、HBV 再活性化の危険性や本システムの院内での認知度向上のための啓発が重要であると考えた。また、CDSS だけでなく、プロトコールに従って、医師の替わりに薬剤師が検査オーダを行うといった多職種の連携で B 型肝炎対策ガイドラインに則った適切な HBV 検査実施を支援する方法等を併用することが必要と考える。

7. 謝辞

本研究にご協力いただいた山口大学医学部附属病院前薬剤部長古川裕之氏、山口大学医学部医学科学生石井瑛氏に深謝する。

参考文献

1）渡邊綱正，田中靖人．B 型肝炎再活性化の機序．最新医学 2013;3:36−40.
2）持田智，楠本茂，熊田博光．B 型肝炎再活性化の諸問題．最新医学 2013;3:6−13.
3)裁判所．訴訟費用は原告らの負担とする。．裁判所．http://www.courts.go.jp/app/files/hanrei_jp/641/085641_hanrei.pdf#search=%27de+novo%E8%82%9D%E7%82%8E+%E6%AD%BB%E4%BA%A1%E7%8E%87%27.（参照 2018-07-25）
4）Decision Support Systems. Openclinical. http://www.openclinical.org/dss.html.
(参照 2019-01-10)
5）B 型肝炎治療ガイドライン第 3 版(2017).日本肝臓学会. https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver3_Sep13.pdf(参照 2019-01-10)
6）肝炎総合対策の促進．厚生労働省．https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09 /index.html（参照 2018-12-20）