

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業） 分担研究報告書

電子カルテ二次利用によるHBV関連マーカー情報の一元管理について

研究分担者 米田 俊貴 国立病院機構京都医療センター 消化器科医長

研究要旨 B型肝炎再活性化予防ガイドラインを実践するため、電子カルテ情報の二次利用により、処方箋ベースでの症例ピックアップとウイルスマーカーのデータベース化を行い、肝臓専門医から各担当医へのアラートシステムを構築した。システム稼働時にHBs抗原の測定率は89.0%、HBc抗体の測定率は29.4%に過ぎなかったが、稼働6ヶ月でHBs抗原97.6%、HBc抗体85.0%まで改善した。対象症例1,865例中、HBV関連マーカーが3種測定されたのは1,276例で、キャリア30例（2.4%）、既往感染264例（20.7%）が診断された。

A. 背景

免疫抑制療法によるB型肝炎ウイルス（以下HBV）の再活性化を予防するため、厚生労働省研究班および日本肝臓学会から「免疫・抑制化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」（以下ガイドライン）が提示されており、その有効性も検証されている。従って、安全に免疫抑制療法を施行するためには、ガイドラインを遵守することが望まれる。しかし、実際には各担当医への徹底に問題があり、適切なスクリーニング・フォローアップがなされていない。

当院でもガイドラインを徹底させるための体制を協議した結果、電子カルテ情報を二次利用することで症例を絞り込み、マーカー測定状況を肝臓専門医が把握した上で、対応不備時には担当医へアラートを送付するシステムを構築することとなった。

B. 対象・手法

当院は京都市南部に位置する定床数600、外来患者数1,340人/日の医療施設である。39診療科、研修医を含む常勤医師225人による診療体制を有し、外来化学療法センター利用

者は488人/月である。電子カルテシステムは日本アイ・ビー・エム製、カルテ情報二次利用システムはCLISTA(医用工学研究所製)。

ガイドラインを遵守するための体制構築にあたり、以下の状況を整えた。電子カルテの処方箋オーダー情報より、免疫抑制療法（定義は後述）実施症例を抽出、該当症例についてHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBV-DNAの測定結果、モニタリング対象薬の薬剤名、処方日などの情報をデータベースに登録、肝臓専門医がデータベースを閲覧し、マーカー測定不備を発見した場合、各診療科長へ電子メールにて連絡施行、監視が必要な症例については血清保存を適宜施行。監視対象薬は厚労省研究班（持田班）の対象に準拠し、i) 標準的化学療法（経口剤単剤による治療、膀胱注入などの局所投与を除外）、ii) 医薬品医療機器総合機構（以下PMDA）データベースに、再活性化のリスクありとして注意喚起されている薬剤、iii) プレドニゾロン換算5mg/kg体重以上のステロイドホルモン剤の2週間以上投与、iv) 作用機序的に免疫抑制作用が想定される分子標的薬、とした。なお、2週間以上の投与がなされるステ

ロイドホルモン剤について、HBs抗原だけは用量を問わず全例測定することを基本とした。ステロイドホルモンの用量は、一連の経過中の最大量をもって、対象是非の判断とした。

毎週の免疫抑制療法施行症例につき、その臨床情報は翌週火曜日に抽出され、提供される。この情報は一次処理を経た上で木曜日にデータベース登録され、週末に肝臓専門医がデータを閲覧し、アラート発行の必要性を決定する。この段階におき、HBs抗原陽性またはHBV-DNA陽性者はHBVキャリア、HBs抗体またはHBc抗体陽性者は既往感染者と分類した。この指示に基づき、さらに翌週の木曜日にメディカルクラークから各診療科長宛に電子メールが発送され、診療科長はその情報を診療科医師に配布することとなった。アラートの種類としては、抽出全症例についてHBs抗原が測定されていない場合、

監視対象症例についてHBs抗体・HBc抗体が測定されていない場合、HBVキャリア症例では核酸アナログ投与など適切な診療がなされていない場合、HBV既往感染症例ではHBV-DNAが適切な間隔でなされていない場合、に分類した。なお、当院では測

定オーダーは各主治医の実施とし、強制オーダーは施行していない。

統計解析はJMP11を使用し、Chi-square検定で判定を行った。

C . 研究結果

2013年3月25日から2014年1月10日までに免疫抑制療法を施行し、スクリーニングの対象になった症例は総計1,840例（男性983、女性857）、年齢8-97歳（平均64.4±14.4歳、中央値67歳）で、年齢分布は図1に示した。2013年6月から12月にかけての1ヶ月あたり新規登録者は平均77人（45-149人）であった。

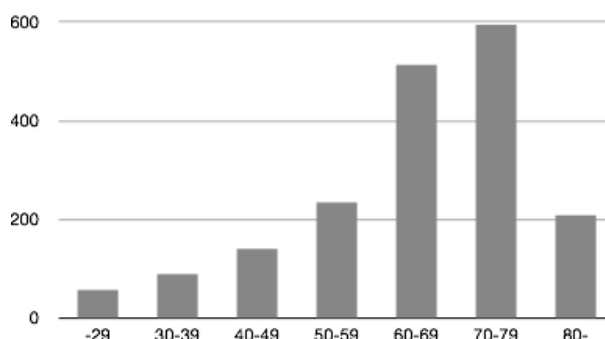


図1 . 免疫抑制療法実施全症例の年齢分布

表1 . 2013年5-12月における、免疫抑制療法実施症例数、HBVマーカー測定率（データは各月第1週の数値のみを記した）

	症例数	HBs抗原測定率	HBc抗体測定率	HBc抗体測定率 (抗癌剤のみ)
5月	282	89.0	29.4	29.6
6月	189	91.5	40.2	43.2
7月	228	95.6	62.3	77.0
8月	265	92.8	68.7	86.2
9月	275	94.5	70.5	86.4
10月	307	95.1	73.6	92.3
11月	249	94.4	75.9	92.0
12月	241	96.3	79.3	91.7

HBV関連マーカー測定結果が定期的に登録されるようになった、2013年5月初頭におけるHBs抗原測定率は89.0%、HBc抗体測定率は29.4%であり、抗癌剤カテゴリに限ってもHBc抗体測定率は29.6%の低率であった（表1）。各診療科に対して、測定の不備を知らせるアラートメール送付を開始し、5月末をもって既登録症例へのメール発送を終了した。その後は新規登録症例・PMDA登録薬の追加に伴って対象に加わった症例・HBV-DNAのフォローが不完全である症例などにメールを送付し、6ヶ月後にHBs抗原測定率95.3%、HBc抗体測定率79.5%（抗癌剤カテゴリのみでは94.7%）と改善した。院内におけるHBc抗体測定数を図2に示すが、システム稼働後明らかにオーダー数が増加している。

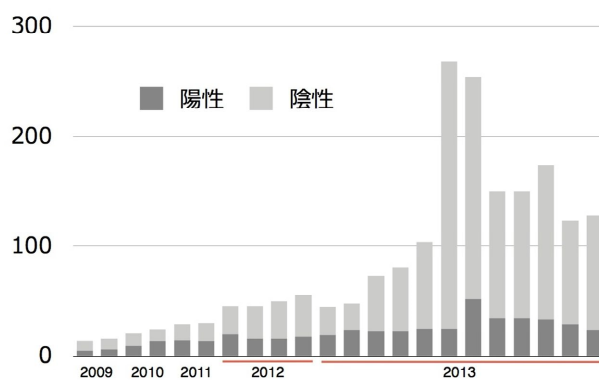


図2. 1ヶ月あたりのHBc抗体オーダー数の推移

2009-2011年は各年前半と後半、2012年は各四半期、2013年は毎月のデータを示した。2009-2012年は合算ではなく、各月あたりの平均を示す。ガイドライン公開後も測定数増加は限定的だが、2013年5月のアラートメール開始後に著しく増加している。

表2. 各臨床科別症例数とHBs抗原、HBc抗体測定率
総数の1%に満たない臨床科はその他にまとめた。

臨床科	症例数	割合	主な使用薬剤	HBs抗原測定率 (%)	HBc抗体測定率 (%)
腫瘍内科	287	15.6%	抗癌剤、分子標的薬	99.7	94.1
呼吸器科	241	13.1%	抗癌剤、ステロイド、分子標的薬	97.6	80.5
消化器科	155	8.4%	免疫抑制剤、ステロイド、抗癌剤、分子標的薬	96.8	88.4
内分泌・甲状腺センター	133	7.2%	ステロイド（多くは生理量）	78.2	18.0
皮膚科	123	6.7%	ステロイド、免疫抑制剤	79.7	51.2
外科	117	6.4%	抗癌剤	99.2	93.2
婦人科	109	5.9%	抗癌剤	100	78.9
腎臓内科	108	5.9%	ステロイド	98.2	81.5
総合内科	108	5.9%	ステロイド、免疫抑制剤	97.3	74.1
泌尿器科	95	5.2%	抗癌剤（多くは局所投与）	100	31.6
血液内科	69	3.8%	抗癌剤、ステロイド	95.8	78.3
耳鼻咽喉科	66	3.6%	抗癌剤、ステロイド	95.5	61.5
神経内科	58	3.2%	ステロイド、免疫抑制剤	83.8	36.2
呼吸器外科	40	2.2%	抗癌剤	100	80.0
脳神経外科	38	2.1%	抗癌剤、ステロイド	92.1	63.2
整形外科	27	1.5%	免疫抑制剤、生物学的製剤	92.6	51.2
緩和ケア科	20	1.1%	ステロイド	100	40.0
眼科	20	1.1%	ステロイド	100	15.0
その他	26	1.4%		84.6	38.5
合計	1840				

診療科別に測定状況を集計したところ(表2) 調査対象症例を多く登録している診療科は順に腫瘍内科、呼吸器科、消化器科であった。HBs抗原は多くの診療科で高い測定率が見られたが、生理量投与が中心の内分泌・甲状腺センターや血液検査の実施回数が少ない皮膚科で低率であった。

HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の3マーカーが全て測定された症例は1,276例(男性677、女性599) 年齢12-97歳(平均64.4±14.1歳、中央値67歳)であった。このうちキャリア30例(2.4%) 既往感染264例(20.7%)が診断され、病態に応じてガイドラインに従った診療を行った。

3マーカー測定例においてHBc抗体陽性率と患者背景との相関について検討を行った。HBc抗体陽性者は40代までは低率であるが、50代以降増加し、70代以降では全症例の28.4%にのぼった(図3)。性別としては総症例では有意差を持って男性に多く認められたが、年齢層別に解析したところ50代以外では男女間に有意差は見られなかった(図4)。

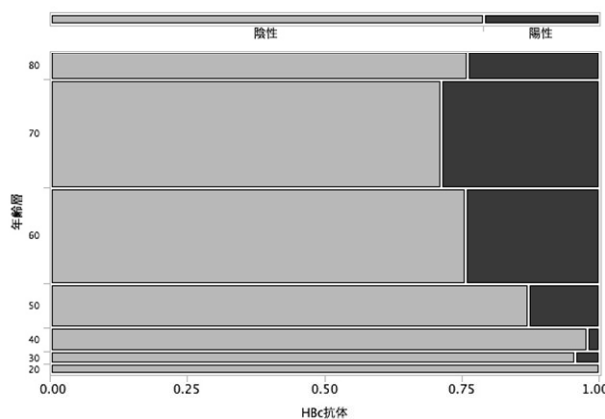


図3．年齢層別HBc抗体陽性率

バーの太さは各年代における症例数を表す。年齢層が上がるに従ってHBc抗体陽性率は上昇した($p<0.001$)。

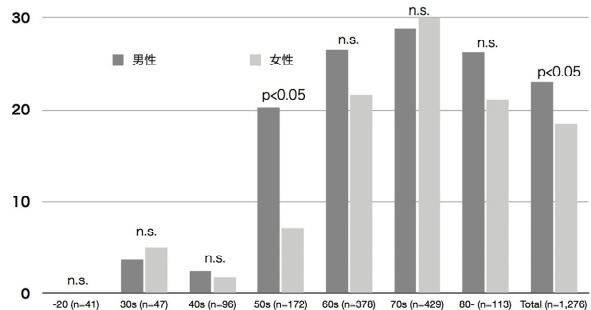


図4．各年代におけるHBc抗体陽性率の性差

全症例で検討すると、HBc抗体は男性において有意に陽性率が高かったが、年齢層別に解析すると50代以外、特に最も症例数の多い70代では有意差はなかった。

今回スクリーニングを強化したことにより、介入がなされないまま免疫抑制療法がなされていたHBVキャリアを3例を含めて多くの既往感染例が発見された。既往感染のフォロー中、リツキサン併用化学療法で1名、その他の治療中に2名のDNA陽性化例が認識された。

D．考察

強力な免疫抑制療法の施行に伴い、HBV再活性化のリスクは増加しており、ときに致命的な肝炎を発症する事例も報告されている。予防のためのガイドラインが提示され、持田班による検証ではその有用性も確認されている。しかし、ガイドラインを適切に運用するための最大の課題は、免疫抑制療法を施行する各現場での遵守率をいかに高めるかという点である。この課題に対して各施設で様々な取り組みがなされているとはいえ、医師を啓蒙して意識を高めることは当然の努力ではあれ、全ての担当医が粗漏なくスクリーニング・フォローアップを遂行できるとは限らない。オーダーングの際にチェックポイントを設けるというアプローチでは、単にアラートを表示するだけでは無視にもつながる上、多岐にわたる免疫抑制療法の全てに対応するためには大規模なカルテシステム

の改修が要求される。このため、当院では既存のシステムに多少の手を加えるだけで免疫抑制療法の実態を一元管理し、管理に不備が見られる症例については個別に担当医にフィードバックを行う態勢を構築した。

当院では電子カルテ情報の二次利用システムCLISTA¹を導入しており、各臨床医の権限で患者情報・臨床検査・治療内容などに関する情報を抽出・解析することが容易となっている。今回、検索アルゴリズムに多少の改修を行うことにより、免疫抑制療法施行症例の基礎情報に加え、HBV関連マーカーの測定結果・使用薬剤・ステロイドの用量などが毎週抽出されるようになった。これらの情報はメディカルクラークの一次処理を経た上でデータベース上へ登録され、前週の免疫抑制療法施行症例について治療内容やマーカー測定状況が一覧できるようになる。この情報を肝臓専門医が定期的に閲覧し、全症例でのスクリーニング実施状況・キャリア例での治療介入の有無・既往感染例でのフォローアップ実態を把握し、ガイドラインからの逸脱があれば院内メールを介してアラートを発送することとした。

過去に医局会などでガイドラインの徹底を呼びかけてきたが、HBs抗原の測定率すら9割に満たず、HBc抗体測定率は3割にも及ばなかった。そこで本システム稼働に伴い、メール発送により注意喚起を行ったところ、HBc抗体測定数は飛躍的に増加し、対象症例中でのマーカー測定不備率も大幅に低下した。さらに、症例登録時点で既に3マーカーが完備している症例、すなわち各診療科主治医が自発的にスクリーニングを完遂しているケースが増加しており、本システムは担当医が受け身で検索を行うのみならず、能動的にスクリーニングに取り組むという効果も発揮している。

診療科別のマーカー測定状況は、各診療科の特性が反映されていた。HBc抗体測定率は、

抗癌剤治療が大多数を占める腫瘍内科・外科で実施が多く、局所投与が多くなされる泌尿器科、あるいはステロイド投与が中心の診療科では用量が少ない症例が多いこともあり実施率が低かった。実施率の高い症例は、抗癌剤全身投与がなされていて4週以内のインターバルで定期的に診療を受けるものであり、逆に実施率が低い症例は、リウマチ性疾患などで受診間隔が長いもの、病状や投薬内容が固定して採血実施が少ないものに多く認められた。ただ、一般に実施率の低い診療科では、本来測定が要求される症例であってもアラートメールに対する対応が遅れる傾向があり、今後さらに注意喚起を続ける必要性を感じている。

一方、スクリーニングの充実に伴い、どれだけ症例が掘り起こされたかについては、3マーカー完備例中HBs抗原陽性者（キャリア）は2.4%、HBs抗原陰性でHBs抗体またはHBc抗体のいずれかが陽性である既往感染者は20.7%に観察された。このような既往感染者は、明らかな肝疾患罹患歴がない集団でも相当数見られるという報告がなされており、今回は免疫抑制療法がなされる患者集団において同様の知見が得られた。HBc抗体の陽性率は40代以下では低率で、50代以降で次第に増加し、70代以降では1/4以上で抗体陽性が見られた。一方、男女比では全症例では男性にHBc抗体陽性者が多く認められたものの、年代別に解析するとこの傾向は50代にのみ認められ、最も陽性者が多く分布する70代では男女差はなかった。従って、HBc抗体陽性率の男女差についての安易な考察は困難であった。

再活性化予防の意義については広く認められているものとは言え、ガイドラインを徹底することに関しては、多忙な日常診療の傍ら常に意識し続けることは困難である。従って、当院では処方オーダーという診療アウトプットから症例を絞り込み、必要な情報を肝

臓専門医に集約することで、対応不備例について随時注意喚起を行う態勢を樹立した。本システムにより、免疫抑制療法に際してHBVをケアするという共通認識が各医師の間に浸透しつつあることも収穫である。

今後の問題点として、監視対象症例の選択については十分に知見を集積していく必要がある。現在、経口抗癌剤単剤投与についてはPMDAに注意喚起がなされていない場合は対象外としたが、本当に安全であるかの検証はなされていない。分子標的薬は免疫調整作用のある薬剤は監視対象としているが、キナーゼ阻害剤などは監視から外れている。とりわけ問題となるのはステロイドホルモンであり、当院を含めた複数の施設から、少量のステロイド投与で再活性化を見たという報告がなされているが、多くはHBVマーカーが完備しておらず、その頻度や背景については推測の域を出ない。ひとまず、体重あたりプレドニゾン換算0.5mg以上という閾値を設けたが、この基準が妥当であるという根拠は存在しない。本来は、用量を問わず2週間以上の投与がなされる場合は全例スクリーニングを行うように対象を広げるべきではないかと考えているが、補償目的の生理量投与の扱いも含め、今後各臨床現場のコンセンサスを形成していく必要がある。

その他の課題としては、診療アウトプットからのアプローチであるため、アラート発生までにタイムラグが生じてしまう点、治療が終了した症例についてリアルタイム性が損なわれてしまう点、他院からの持ち込み処方ピックアップできない点などが考えられるので細かな工夫を重ねていく必要がある。

最後に、本システムにより管理されていなかったHBVキャリア3例と既往感染からの治療中再活性化3例が発見された。いずれも標準的な治療介入を行い、順調な臨床経過を辿っている。このような、免疫抑制療法実施集団というコホートを把握し、経過を観察し

ていくことで、種々の治療におけるHBV活性化リスクについての前向きな情報が集積されていくものと期待している。

E . 結論

電子カルテ情報の二次利用による、HBV再活性化対策支援システムの有効性が示された。

F . 研究発表

なし。

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。