

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

分担研究報告書

愛媛県における肝炎診療連携を進めるための情報共有とICT活用法の検討

研究分担者：日浅 陽一 愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学 教授

研究協力者：徳本 良雄 愛媛大学大学院 地域医長学講座 准教授

研究協力者：渡辺 崇夫 愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学 助教

研究要旨：これまでの研究により、愛媛県では非専門医も肝炎患者を診療している非専門医が多く、これらの医師が専門医に肝炎患者を紹介しない要因の一つとして知識不足が抽出された。一方、島嶼部や山間部が多く、時間や移動距離も専門医受信の障壁となっていた。これらの問題の解決には、専門医（医療機関）と非専門医との連携、適切な肝炎治療の啓発に向けた体制構築が必要である。Information and communication technology（ICT）による医療情報連携ネットワークは、非専門医へのアクセスを確保し、医療・患者情報をリアルタイムに共有することで肝炎診療連携に向けた有効なツールとなる可能性がある。愛媛大学医学部附属病院のICTシステム（HiMEネット）は51施設（2021年12月時点）が参加している。レンバチニブで同システムのSNSアプリを用いた薬薬連携を開始しており、診察医の処方意図、副作用のモニタリング等の迅速な情報共有が可能であった。今後はDAA治療、さらに非代償性肝硬変患者への対象拡大を目指して運用を行う予定である。一方で、C型肝炎のDAA治療後は、肝発癌や静脈瘤悪化のリスクに応じた専門医とかかりつけ医の役割分担が、患者側の通院の負担が減らし定期的な通院の継続を可能とする。愛媛県内の多施設研究グループ（E-KEN）における肝発癌、静脈瘤発生/増悪の危険因子の同定を進めている。肝細胞癌（HCC）既往例およびSVR症例（HCC既往なし）における治療後肝発癌の危険因子が複数抽出された。今後、リスク別に層別化することで、適切な検査間隔及びかかりつけ医との役割分担を進め、非専門医及び患者に対する効果的な情報提供方法についても検討を行っていく。

A. 研究目的

愛媛県では肝疾患診療連携拠点病院である愛媛大学医学部附属病院（当院）と肝疾患専門医療機関 15 施設が核となり地域での肝炎ウイルス診療連携を進めている。

これまでに研究分担者は愛媛県医師会に所属する医療機関に対してアンケート調査

を実施し、762 医療機関（65.5%）から回答を得た。約半数の非専門医が肝炎患者を診療していると回答した。さらに、治療不要や肝庇護療法で十分と考える非専門医がまだまだ存在することが明らかとなった。一方、年齢や自覚症状がないこと、治療費の負担や通院の距離や時間の問題を理由に、

患者が専門医への受診を断る実態も明らかとなり、肝疾患治療の新たな情報が非専門医に十分に浸透していないこと、その結果として非専門医に通院中の患者に治療の必要性等の情報が到達していないことが想定された。これまでも郡市医師会等を介した非専門医への情報提供は実施しており、肝炎医療コーディネーター等のメディカルスタッフの活用や非専門医と専門医の連携システムの構築が求められている。

近年、医療分野においても information and communication technology (ICT) が注目されており、様々な医療情報連携ネットワークが構築されている。当院では、Human Bridge のシステムを用いて HiME ネットを運用している。同システム単独では双方向性の情報共有は難しいものの、タブレット等で利用できる SNS 連携用のアプリも提供されている。対象の患者に紐付いたグループに医師、薬剤師、看護師等の関係者が参加する。文章や画像データも添付可能であり、別のメールアドレスに新規の投稿があったことを通知することも可能である。当院では SNS 連携を肝がんの分子標的治療剤であるレンバチニブの副作用モニタリングで先行して開始しており、肝炎患者や非代償性肝硬変患者にも展開することが可能か検討することとした。

一方、厚生労働科学研究肝炎「ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究」班（研究代表者：広島大学 田中純子教授）の研究では、愛媛県の推定 DAA 治療者数は人口当りでは全国上位にある。厚生労働省の特定感染症検査等事業実績報告では、愛媛県の肝炎ウイ

ルス陽性者フォローアップ事業における定期検査費用助成件数は全国上位（令和 2 年度 234 人）である。しかし、愛媛県の肝がん（肝及び肝内胆管）死亡率は依然として全国ワースト上位にあり、治療後の肝細胞癌（HCC）サーベイランスが患者のリスクに応じて実施されていない可能性がある。そこで、DAA 治療後の HCC 発生、静脈瘤の発生及び増悪の危険因子を同定し、肝炎患者をリスク別に層別化することで、適切な検査間隔とかかりつけ医（非専門医）との役割分担による診療連携を実施するための情報共有方法の検討を行う。

B. 研究方法

①HiME ネットを用いた診療連携体制の構築に向けた検討

1. HiME ネット参加医療機関と県内分布

ネットワーク参加医療機関の施設数、地域毎の分布等を検討した。

2. SNS 連携による副作用モニタリング

HCC のレンバチニブ治療時の副作用モニタリングの実施状況を調査した。

②DAA 治療後 C 型肝炎患者の適切なフォローアップの設定と情報共有方法の検討

愛媛県内の多施設共同研究グループである Ehime kan-en network (EKEN network) 所属 10 施設（愛媛大学医学部附属病院、松山赤十字病院、愛媛県立中央病院、済生会今治病院、松山市民病院、済生会松山病院、市立宇和島病院、県立今治病院、愛媛県立新居浜病院、愛媛医療センター）で実施した DAA 治療例を対象に、肝発癌、静脈瘤発生/増悪の危険因子を同定し、リスクを層別可能か検討

した。

C. 研究結果

①HiME ネットを活用した肝炎診療連携体制の検討

1. HiME ネット参加医療機関と県内分布

2021年11月時点でHiME ネット参加施設は51施設であった。地域別の分布は、当施設が立地する中予地区が67%を占め、東予地区が12%、南予地区が21%であった。さらに、25診療所のうち24施設は非肝臓専門医が所属していた。

2. SNS 連携による副作用モニタリング

HCCのレンバチニブ治療時の副作用モニタリングの実施状況を調査した。

当院では、FAXによる施設間薬剤情報連絡書を用いた薬薬連携を以前より実施していた。しかし、保険薬局からの回答が当日夕方または翌日になることも多く、病院薬剤師が内容を見て対応するまでには時間を要していた。これを、HiME ネット及びSNS連携アプリを用いることで迅速な対応が可能かについて検討を行った。

実際の流れは、①当院で担当医が処方、②保険薬局で薬剤師が服薬遵守率、副作用の有無について聴取、③レンバチニブ副作用チェックシートに記入する。この時に、処方意図が不明な場合はHiME ネットで薬剤師が当院の診療記録を閲覧することが可能である。④チェックシートをカメラ機能で撮影し、⑤担当患者グループに写真と質問事項があれば記載して送信する。薬剤師や看護師はHiME ネット専用端末を業務中に閲覧可能であるが、医師は常時閲覧しないため、自身のメール宛てに新規の情報が

送信されたことを通知で受領し、専用端末から内容確認して対応することでグループ内の情報共有を行う事が可能である。

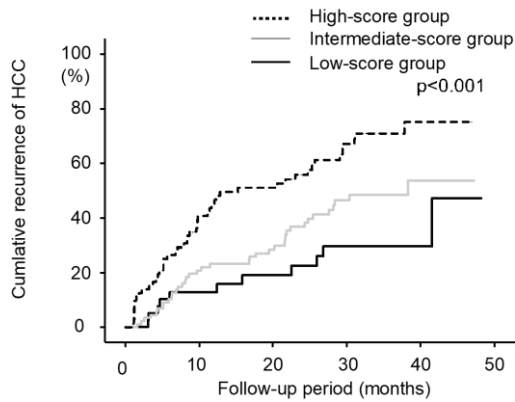
薬剤師より「食欲低下や全身倦怠感などの副作用が強く、レンバチニブの遵守率が低下している」ことが報告され、薬剤師の投稿から約2時間で医師から「副作用の程度に応じて減量しても構わないこと、治療効果がみられるため、少量の内服でも中止せずに治療を継続したい」との返信があったケースや、血圧上昇に対して当院で降圧薬を増量した後に、かかりつけ医でも降圧薬が追加され、SNS上で併用しても構わないか薬剤師から問い合わせがあり対応可能であったケースもあった。

②DAA 治療後 C 型肝炎患者の適切なフォローアップの設定と情報共有方法の検討

1. HCC 既往例の DAA 治療後再発因子

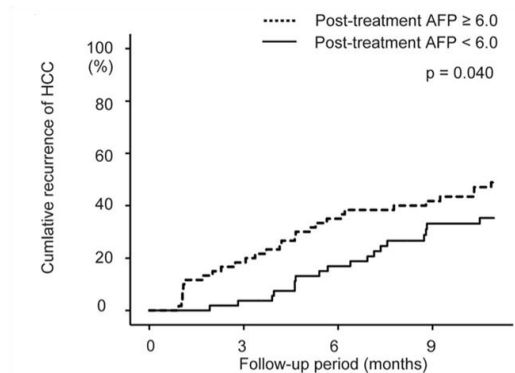
HCCの根治治療後にDAA治療を行った199例を対象に検討を行った。治療後のHCC再発は97例あり、累積の発生率は29.8%/1年、41.0%/2年、53.4%/3年であった。多変量解析では、男性（ハザード比：1.75 98%信頼区間：1.09-2.80）、非SVR（2.30 1.17-4.52）、HCC治療回数2回以上（1.21 1.07-1.36）の3因子が抽出された。これら危険因子ありを1点として、low-risk(0点)、intermediate-risk(1-2点)、high-risk(3点)の3群に分けたところ、low-risk/intermediate-risk/high riskの累積発癌率は12.8%/23.2%/46.6%/1年、22.4%/36.8%/55.8%/2年と有意に層別化が可能であった(p<0.001) (図1)。

図1 HCC既往症例におけるSVR後累積HCC再発率



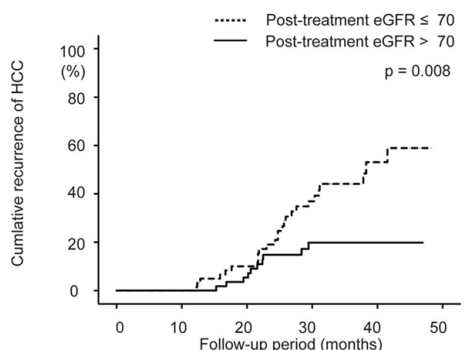
さらに、治療後1年以内に再発する早期再発と、以後の後期再発の危険因子について検討を行った。治療後1年以内の再発危険因子は治療終了時のAFPであり、ROC解析からカットオフ値は6.0 ng/mLであった(図2)。

図2 治療終了1年以内のHCC累積再発率



一方、後期再発には治療終了時のeGFR低値が抽出され、カットオフ値は70 mL/min/1.73m²であった(図3)。

図3 治療終了1年以後のHCC累積再発率



eGFR 低値例は糖尿病の合併と HCC 治療回数が多く、後期再発には治療歴の他に、糖尿病などの代謝性因子が影響することが明らかとなった。

2. SVR 後の HCC 発生リスク

EKEN network において HCC 既往のない DAA 治療後 SVR 達成 1,741 例を用いて、治療後の HCC 発生リスクの検討を行った。中間解析の段階で、男性、AFP 高値、FIB-4 index 高値、血清アルブミン高値(いずれも SVR12 時点)の4因子が抽出された。男性を1点、AFP、FIB-4、アルブミンを3分位で分けて各0-2点とすると、合計スコアが0-1点の群では約5年間の観察期間でHCCの発生は見られなかった。

3. SVR 後の静脈瘤形態変化因子

EKEN network において SVR を達成し、治療前後に上部消化管内視鏡検査を実施した肝硬変 492 例を対象にした。DAA 終了後にイベント(静脈瘤の内視鏡所見増悪または静脈瘤出血)を生じたのは30例(観察期間中央値:1354日)あり、イベントの発生率は2.7%/1年、6.4%/3年であった。

D. 考察

①HiMEネットを活用した肝炎診療連携体制の検討

HiMEネットの特徴として、医療機関以外に保険薬局や訪問看護ステーションなどが参加可能な点が挙げられる。一方、参加施設が当院の医療記録を閲覧することは可能であるが、HiMEネット上で参加施設と当院の間で情報を交換することは難しい。SNS連携アプリは、患者毎にグループを形成し、担当スタッフを登録する煩雑さはあるもの

の、画像を含めたリアルタイムな情報交換が可能であり、多職種の肝炎診療連携を構築していく上で有用なツールと考えられる。当院ではDAA治療前には服薬指導と併用薬スクリーニングを実施しており、FAXを用いた情報共有も行っているが、偶発的にかかりつけ医から併用注意もしくは禁忌薬が処方される可能性は残る。SNS連携を行うことで、DAA治療前後の副作用モニタリング、内服遵守率のチェックなどがより高い精度で実施できる可能性があり、新規のDAA導入症例に対するSNS連携の準備を進めている。さらに、非代償性肝硬変は栄養・食事・運動療法と薬物療法の両者が鍵となり、筋痙攣や搔痒感のモニタリングも必須となる。したがって、医師、看護師、薬剤師にとどまらず、栄養士や理学療法士等も含めた多職種SNS連携の良い適応となると考えられ、順次対象としていく予定である。

②DAA治療後C型肝炎患者の適切なフォローアップの設定と情報共有方法の検討

今年度はHCC既往例のDAA治療後再発、HCC既往のない症例におけるSVR後発癌リスクの層別化の検討を実施した。HCC既往例は、low-risk群でも2年で20%強の累積発癌を示しており、特に治療終了時のAFP高値例は1年以内に高率に再発するため、専門医でのフォローアップが必要と考えられる。一方で、1年以後の後期では、治療回数が1回で糖尿病のない症例は再発リスクが低下していた。治療終了から1年以上再発のない症例では、リスクに応じてかかりつけ医での検査をフォローアップに組みこめる可能性がある。

HCC既往のない症例では、女性でSVR12時

点のAFP及びFIB-4 index低値、アルブミン高値の症例からの発癌は見られなかった。これら4因子を用いた発癌リスクの層別化により、低リスク症例は、かかりつけ医で腫瘍マーカーを測定するなど、両者の役割分担と協力に基づく肝発癌のモニタリングを実施、継続できる可能性がある。

E. 結論

ICTを用いた肝炎診療連携の充実に向けて、SNS連携アプリによるリアルタイムな多職種連携が有効と考えられ、当院ではDAA治療や肝硬変患者への対象拡大を今後進めていくこととしている。

多くのC型肝炎患者がウイルス排除を達成できる時代となり、治療後の肝発癌及び静脈瘤出血等が予後を規定すると考えられる。したがって、個別に肝発癌のリスクを評価するだけでなく、リスクの高さに応じて、専門医とかかりつけ医での役割分担を行うことで、SVR後の肝炎患者が脱落することなく、長期的なサーベイランスを実施できる肝炎診療連携体制が構築できる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T Watanabe, Y Tokumoto, K Joko, K Michitaka, N Horiike, Y Tanaka, F Tada, Y Kisaka, S Nakanishi, K Yamauchi, H Ochi, A Hiraoka, S Yagi, A Yukimoto, M Hirooka, M Abe, Y Hiasa. AFP and eGFR are related to early and late recurrence of HCC following antiviral therapy. BMC Cancer 21(1): 699, 2021.

2. 学会発表

- 1) 柴田沙紀，渡辺崇夫，徳本良雄，日浅陽一．愛媛県における肝炎医療コーディネーター養成と活動の現状．日消誌．118：A263；2021
- 2) 渡辺崇夫，徳本良雄，日浅陽一，上甲康二，道堯浩二郎，堀池典生，田中良憲，木阪吉保，多田藤政，中西征司，八木 専，山内一彦，廣岡昌史，阿部雅則．SVR後の食道胃静脈瘤増悪を予測する因子の検討．肝臓 62：A299；2021
- 3) 渡辺崇夫，徳本良雄，日浅陽一．SVR後肝発癌予測モデルの作成．肝臓 62：A517；2021

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし