

平成26年度第1回都道府県肝疾患診療連携拠点病院間連絡会

平成26年7月18日(金)

院内連携に関する事例提供 ③

B型肝炎診療情報コード化自動的チェックシステムによるdenovo肝炎予防について

福井県済生会病院内科

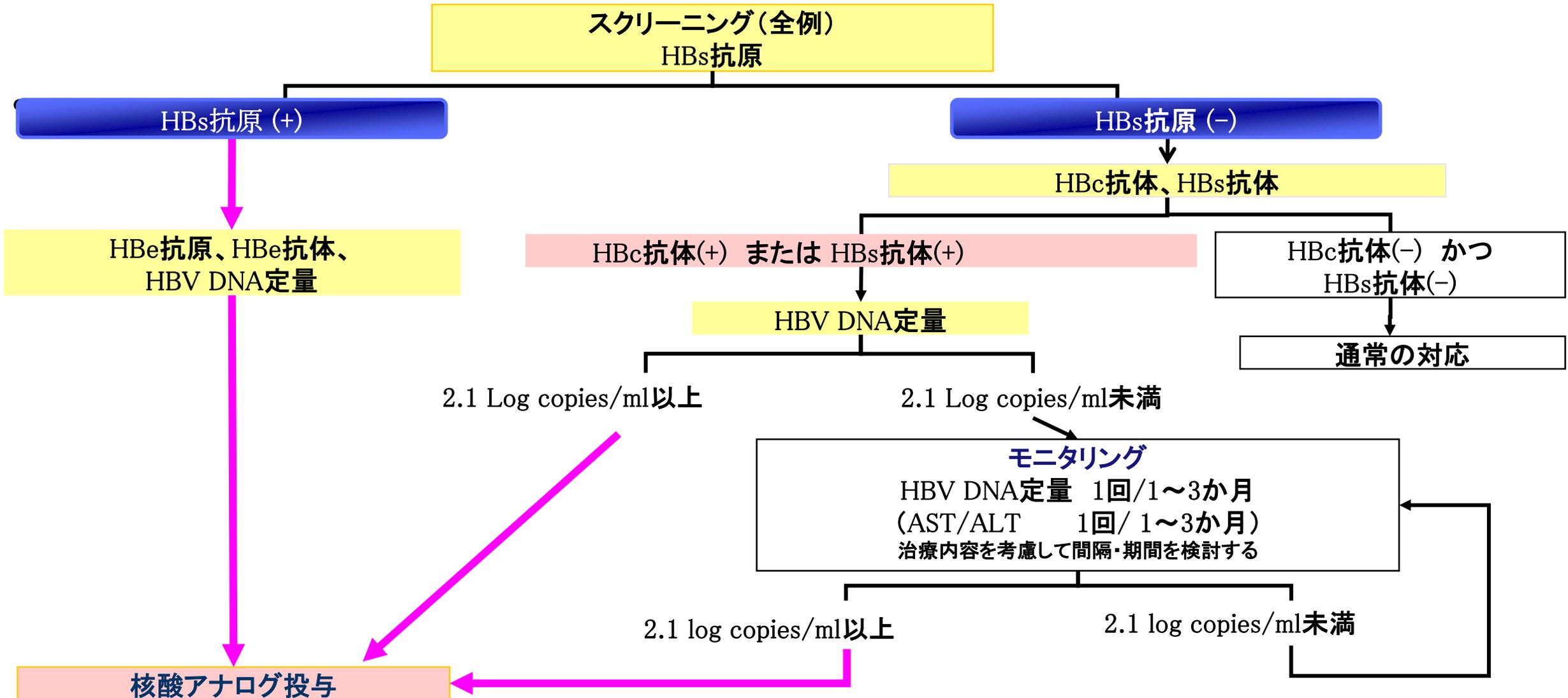
野ツ俣和夫、田中章浩、野村佳克、上田 晃之、松田尚登、
真田 拓、渡邊弘之、登谷大修、田中延善

はじめに

以前から免疫抑制・化学療法が行われた患者について、HBV再活性化によるB型肝炎の劇症化が問題となっており、当院においても、肝臓専門医が全医師に対して「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」について説明を行ってきた。

しかしながら、B型肝炎対策ガイドラインを全医師に理解させることは難しく、特に肝臓専門医でない医師に対し、適切な検査や投薬治療を行わせることは、非常に困難な状況であった。そのような状況のもと、再活性化によるB型肝炎の劇症化で患者が死亡するケースが近年全国で相次ぎ、更なる対策を早急に講じる必要が出てきた。

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



当院における免疫抑制・化学療法施行例の B型肝炎対策ガイドライン遵守状況の調査

結 果

対象期間:平成23年10月1日～平成24年9月30日

630例

必要な検査・投薬	詳細	患者数	
核酸アナログ投与 が不足	HBs抗原陽性	2	0.32%
	HBVDNA陽性	0	
HBVDNA検査 が不足	HBc・HBs抗体陽性	17	4.3%
	DNA検査一ヶ月超_核酸	1	
	DNA検査一ヶ月超_高リスク	8	
HBc・HBs抗体検査 が不足	HBc・HBs抗体検査がなされていない	165	26.4%
	HBc・HBs抗体検査が古い	1	
HBs抗原検査 が不足	HBs抗原検査がなされていない	217	49.7%
	HBs抗原検査が古い	94	
B型肝炎対策ガイド ライン遵守率			19.8%

HBV診療情報のコード化

- 免疫抑制・化学療法を行っている患者の**HBV診療情報**(HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBVDNA、核酸アナログ製剤有無、高リスク薬使用有無)をそれぞれ0~3の数値で表した。

HBs抗原		HBc抗体		HBs抗体		HBV-DNA		核酸アナログ		高リスク治療					
検査結果	検査時期	検査結果	検査時期	検査結果	検査時期	検査結果	検査時期	投与時期		モニタリング					
なし	0	なし	0	なし	0	なし	0	なし	0	なし	0	不要	0		
陰性	1	最終治療より一年以上前	1	陰性	1	最終治療より一年以上前	1	陰性	1	最終治療より一年以上前	1	抗原orDNA陽性の検査日以降に投与あり	1		
陽性	2	最終治療から前後一年以内	2	陽性	2	最終治療から前後一年以内	2	陽性	2	最終治療から前後一年以内	2	抗原orDNA陽性の検査日以降に投与なし	2		
										前回検査から一ヶ月超(*)	3	投与終了から一年以内	3	治療終了から一年以内	3

診療情報のコード化の一例

1 2 2 2 2 1 2 2 0 0

HBs抗原検査
結果:陰性
時期:治療終了から
前後1年以内

HBc抗体検査
結果:陽性
時期:治療終了から
前後1年以内

HBs抗体検査
結果:陽性
時期:治療終了から
1年以上前

DNA定量検査
結果:陽性
時期:最終治療
から前後
1年以内

核酸アナログ投与:
なし

リツキシマブ等
高リスク:なし

各コードに対応した診療不適正事項(例)

HBs抗原		HBc抗体		HBs抗体		HBV-DNA		核酸アナログ	高リスク治療	現在の状況 診療不適正事項
結果	時期	結果	時期	結果	時期	結果	時期	時期	有無	
2	2	×	×	×	×	×	×	2	×	核酸アナログが投与されていない。 肝臓専門医にコンサルトを
×	×	×	×	×	×	2	2	2	×	核酸アナログが投与されていない。 肝臓専門医にコンサルトを
1	2	2	2	1	2	0	0	0	×	HBc抗体陽性 HBVDNAが測定されていない
1	2	0	0	2	2	2	3	1	3	核酸アナログ投与開始後1ヶ月超 HBVDNAが測定されていない
2	1	1	2	1	2	1	3	0	3	HBVDNA測定後1ヶ月超 HBVDNAが測定されていない
1	2	0	0	0	0	0	0	0	×	HBs抗原陰性 HBc/HBs抗体が測定されていない
1	2	1	1	1	1	1	0	0	0	HBc/HBs抗体測定時期が古い HBc/HBs抗体が測定されていない
1	2	0	0	1	2	0	0	0	×	HBc抗体が測定されていない
1	2	1	2	0	0	0	0	0	×	HBs抗体が測定されていない
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	HBs抗原が測定されていない
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	HBs抗原測定が古い HBs抗原が測定されていない

各医師に配布するB型肝炎対策一覧表

B型肝炎対策一覧

各検査値は、免疫抑制・化学療法治療日から1年前までの期間を有効とする

01

00573

テスト 医師

肝臓専門医にコンサルし、核酸アナログ投与を開始して下さい (HBVDNA陽性)

患者番号	免疫抑制・化学療法	HBs抗原	HBc抗体	HBs抗体	HBV-DNA定量(定期検査の間隔)	核酸アナログ	GUIDBCD
042481	20130506 ネクサパール錠	20130308 (-) 0.03	20130308 (+) 11.51	20130308 (+) 217.62	20130308 3.1		122222230

HBVDNA検査をして下さい (抗体検査陽性)

患者番号	免疫抑制・化学療法	HBs抗原	HBc抗体	HBs抗体	HBV-DNA定量(定期検査の間隔)	核酸アナログ	GUIDBCD
01299	20131129 ★プレドニゾン	20110609 (-) 0.00		20100706 (+) 191.05			110021000

HBVDNA検査をして下さい (HBV-DNA 定期検査が必要)

患者番号	免疫抑制・化学療法	HBs抗原	HBc抗体	HBs抗体	HBV-DNA定量(定期検査の間隔)	核酸アナログ	GUIDBCD
04215	20131018 動注用アイエー	20121206 (-) 0.00	20121024 (+) 11.70	20121024 (-) 1.29	20121026 ミンシユツ (3ヶ月に一度)		122212130

HBc・HBs抗体検査をして下さい (HBc・HBs抗体検査が必要)

患者番号	免疫抑制・化学療法	HBs抗原	HBc抗体	HBs抗体	HBV-DNA定量(定期検査の間隔)	核酸アナログ	GUIDBCD
022106	20131213 ★プレドニゾン	20130509 (-) 0.00					120000000
02238	20131014 シスプラチン注(20130920 (-) 0.01					120000000
04130	20131106 タルセバ錠◆10	20131030 (-) 0.00					120000000
04217	20130220 TS-1(チエスワン)	20121026 (-) 0.01					120000000
04258	20130614 TS-1(チエスワン)	20130524 (-) 0.00					120000000

HBc・HBs抗体検査をして下さい (HBs抗体検査が不足)

患者番号	免疫抑制・化学療法	HBs抗原	HBc抗体	HBs抗体	HBV-DNA定量(定期検査の間隔)	核酸アナログ	GUIDBCD
03303	20131012 シスプラチン注(20130729 (-) 0.01	20130729 (-) 0.08				121200000

HBs抗原検査をして下さい (HBs抗原検査が古い)

患者番号	免疫抑制・化学療法	HBs抗原	HBc抗体	HBs抗体	HBV-DNA定量(定期検査の間隔)	核酸アナログ	GUIDBCD
00630	20131227 ★プレドニゾン	20100630 (-) 0.00					110000000
00645	20131004 動注用アイエー	20100824 (-) 0.00	20100824 (-) 0.11	20100824 (-) 0.00			111111000
01504	20131226 ★プレドニゾン	20081003 (-) 0.02					110000000
02531	20131227 ★プレドニゾン	20121017 (-) 0.02					110000000
02763	20131107 ★プレドニゾン	20121010 (-) 0.02					110000000
03223	20130617 動注用アイエー	20111031 (-) 0.00					110000000
03729	20130816 動注用アイエー	20100113 (-) 0.01					110000000
03854	20131219 ★プレドニゾン	20090518 (-) 0.01					110000000

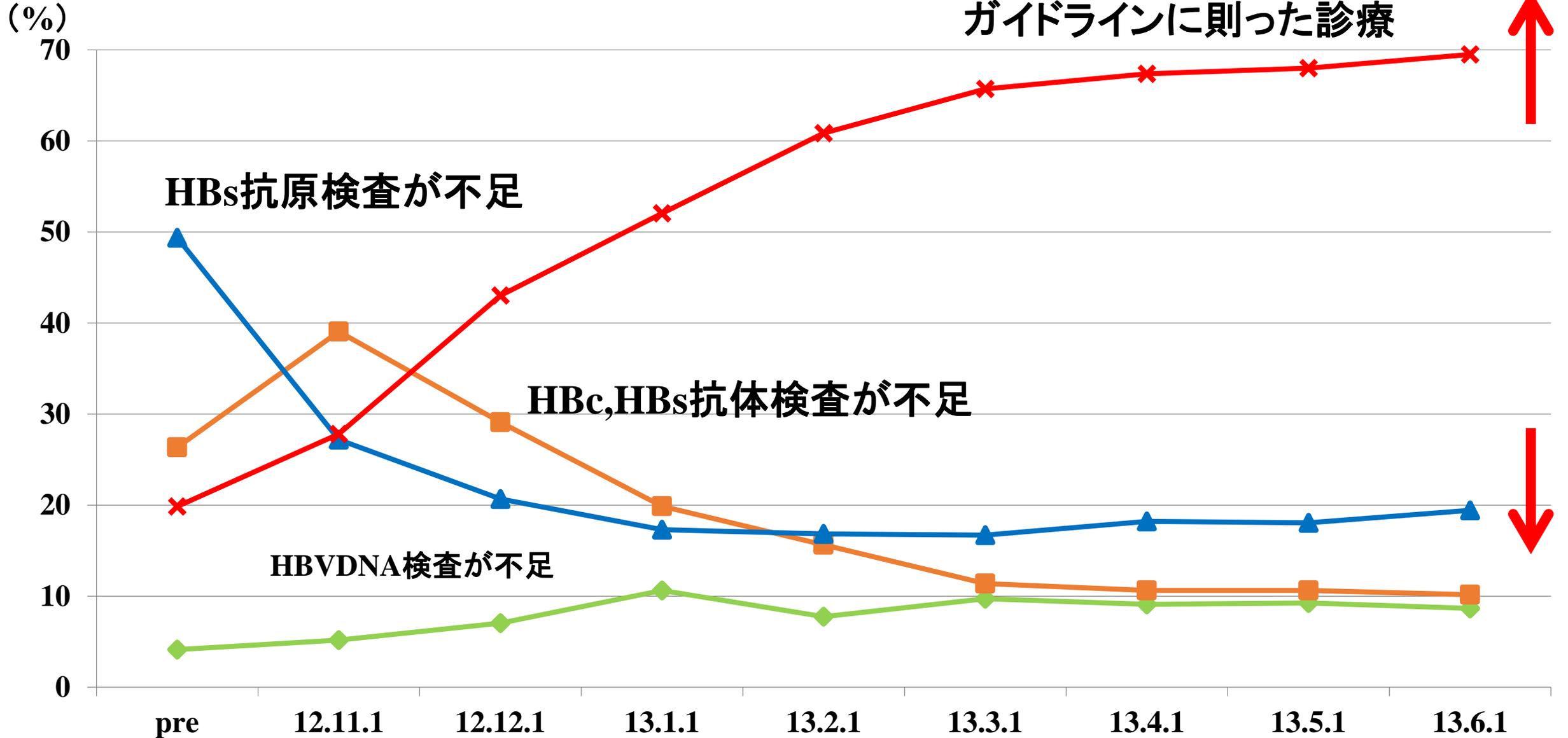
方 法

- 平成24年10月1日より、免疫抑制・化学療法剤のうち添付文書上HBV再活性化の注意喚起の記載があり当院で使用している薬剤19種類30品目を過去1年以内に使用している患者を自動的にピックアップし、本システムを運用した。
- 毎月、核酸アナログ投与必要例、HBs抗原検査不足率、HBc/HBs抗体検査不足率、HBVDNA検査必要率、ガイドライン遵守率を検討し、システム運用後の推移を検討した。

毎月のチェック対象例数

	対策前	H24. 11.1	H24. 12.1	H25. 1.1	H25 .2.1	H25. 3.1	H25. 4.1	H25. 5.1	H25. 6.1
例数	598	607	615	622	624	634	645	655	653

システム運用後のHBV診療状況の推移

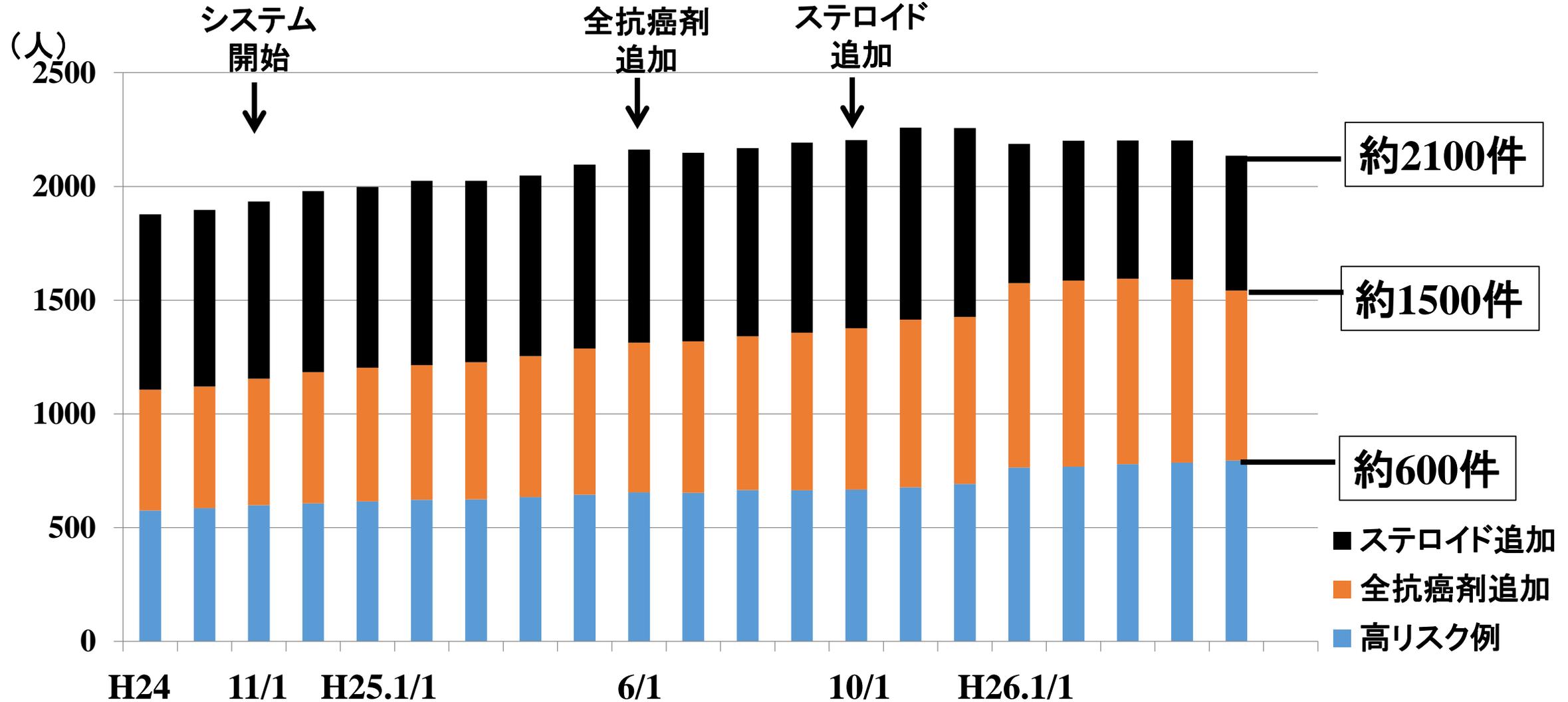


B型肝炎再活性化予防対策の段階的浸透

- 2012年10月 【Step①】 （高リスク薬剤を対象）（19種30品目）
化学療法・免疫抑制で用いられる薬剤の添付文書に
“B型肝炎再活性化に関する注意喚起の記載があるもの”
- 2013年 6月 【Step②】 （全ての抗がん剤を対象）（89種158品目）
HBc・HBs抗体陽性例におけるHBV-DNA定量検査の
モニタリングを3ヶ月に1度と設定
- 2013年10月 【Step③】 （ステロイドまで対象を拡大）
薬剤種を問わず、2週間以上の連続投与患者を対象。
HBc・HBs抗体陽性例におけるHBV-DNA定量検査の
モニタリングを1ヶ月に1度と設定し、6カ月以後は医師の裁量

=測定がなされていない場合は、毎月対策一覧表が配布される=

システム運用対象免疫抑制、化学療法施行数 (H24.9/1~H26.5/1)



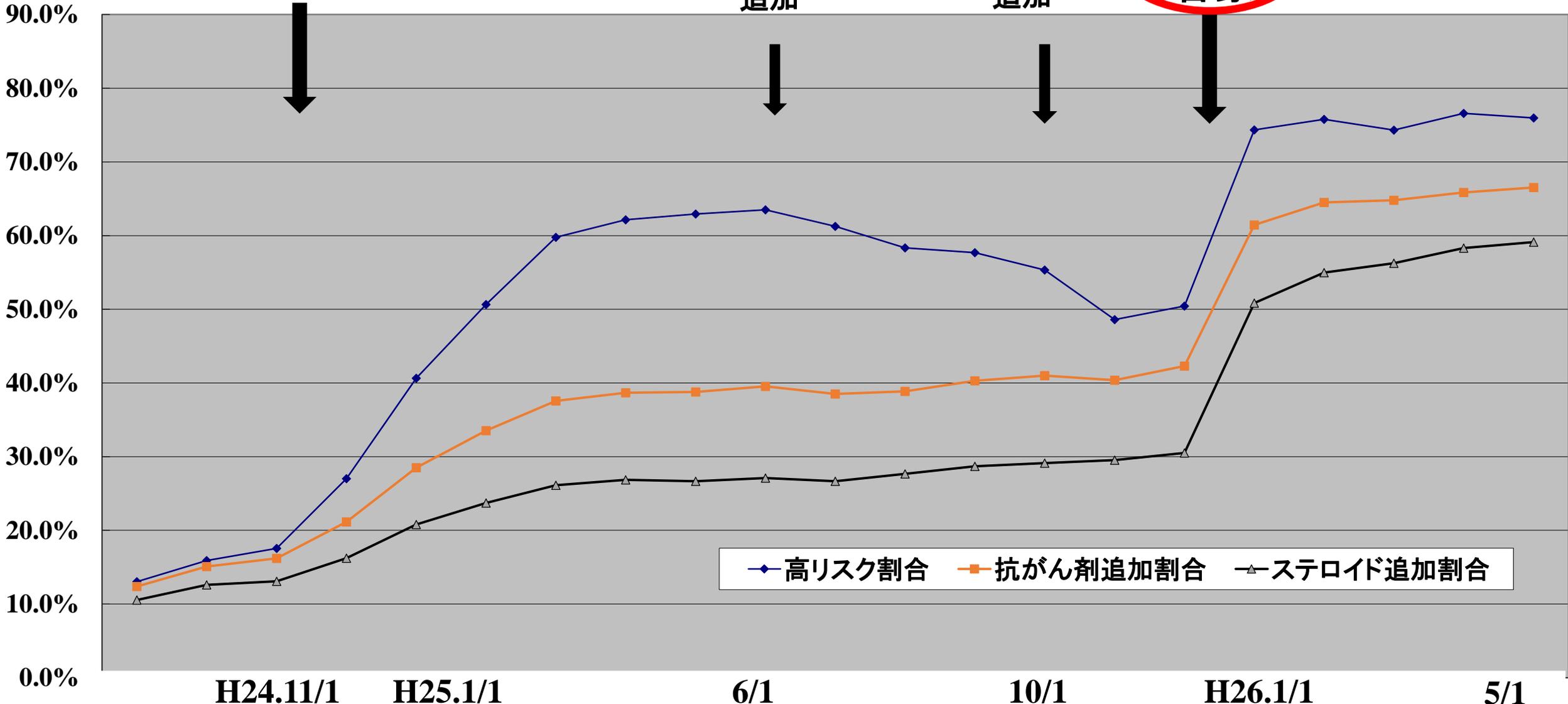
システム導入後ガイドライン遵守率の全推移

システム開始
(高リスク薬)

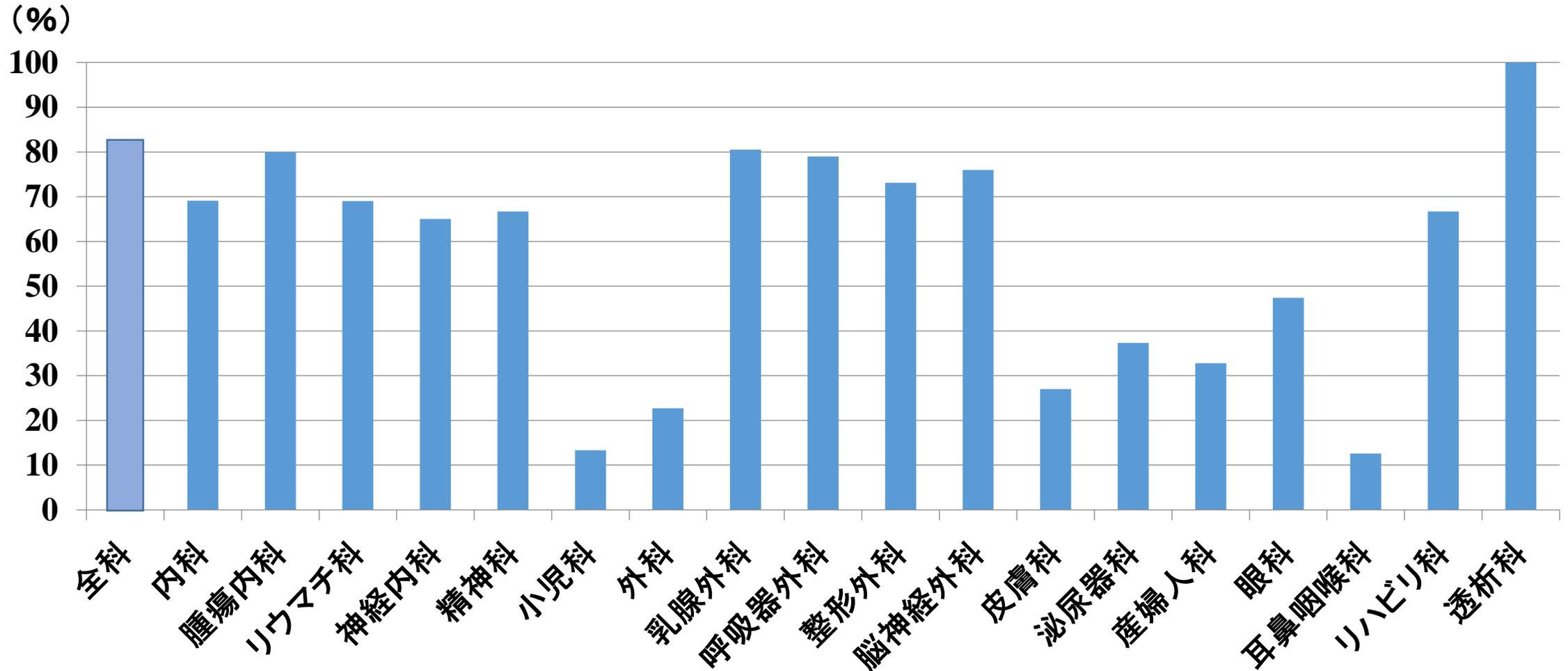
全抗がん剤
追加

ステロイド
追加

医局会で
啓蒙

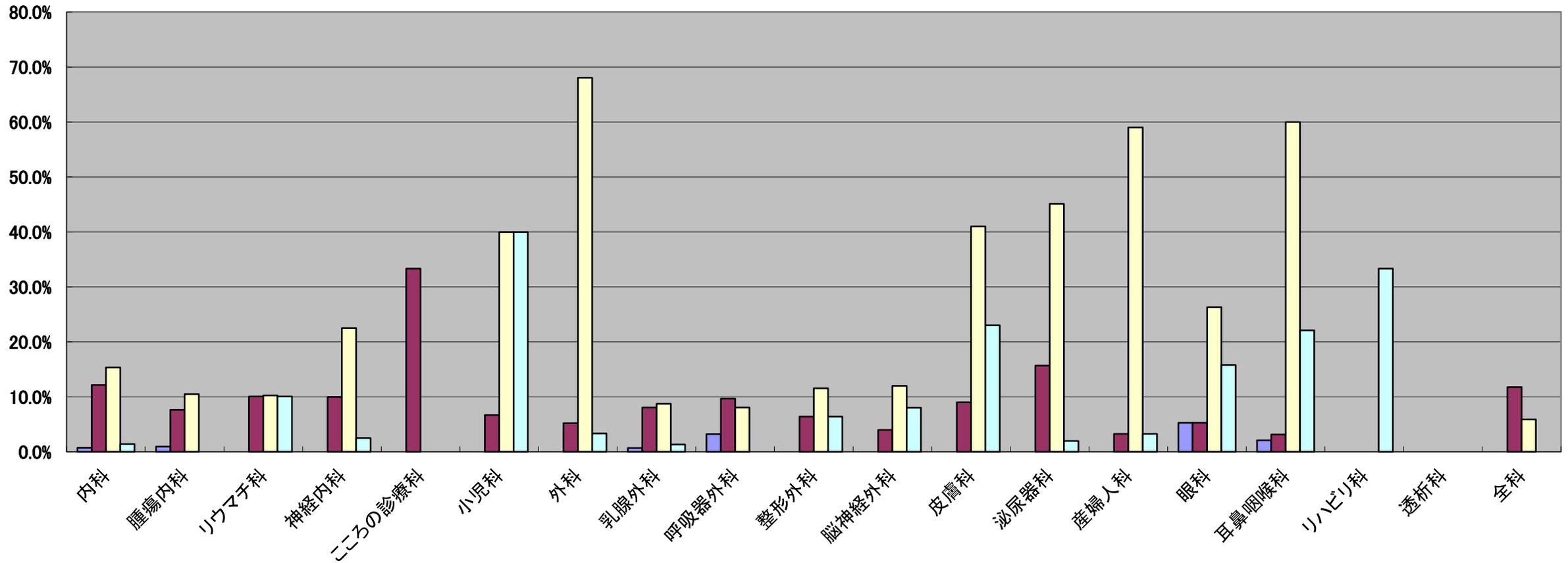


診療科別ガイドライン遵守率



診療科別ガイドライン非遵守項目内訳

■ 核酸アナログ投与が不足 ■ HBVDNAが不足 ■ **HBc・HBs抗体が不足** ■ HBs抗原が不足



システム導入後、核酸アナログ剤投与が必要と判明し、投与を開始した例

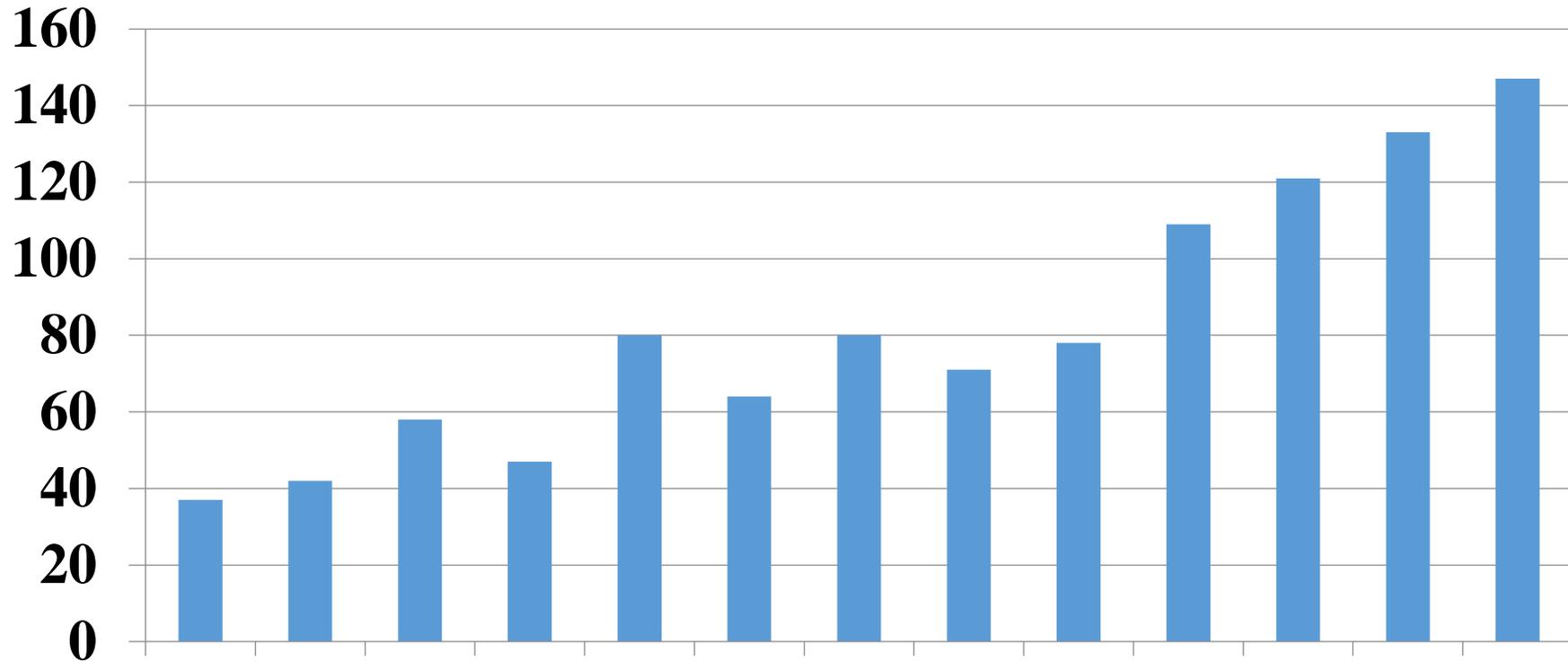
(N=19)

科	対象薬剤	carier/denovo	ETV開始日	
リウマチ科	アバタセプト+ステロイド	denovo疑い	2012/9/18	
内科	アバスチン+アリムタ	carrier	2012/10/3	
内科	アリムタ	carrier	2012/10/22	
リウマチ科	MTX	carrier	2012/10/22	
内科	CDDP+GEM	carrier	2012/10/24	
リウマチ科	MTX	carrier	2012/10/24	
リウマチ科	MTX+レミケード	denovo疑い	2013/1/17	
腫瘍内科	リツキシマブ+トレアキシン	denovo	2013/3/18	
内科	CBDCA+アブラキサン	carrier	2013/5/14	
内科	アリムタ	carrier	2013/6/6	
泌尿器科	ドセタキセル	carrier	2013/6/20	
呼吸器外科	UFT	carrier	2013/8/13	
リウマチ科	MTX+ステロイド	carrier	2013/12/18	
腫瘍内科	リツキシマブ+CHOP	denovo	2014/1/18	
腫瘍内科	ドセタキセル+5-FU+CDDP	carrier	2014/2/12	
婦人科	PTX+CBCDA	carrier	2014/2/17	
内科	ネクサバール	carrier	2014/2/22	
腫瘍内科	リツキシマブ+CHOP	denovo	2014/4/7	
呼吸器外科	UFT	denovo	2014/4/10	

HBVDNA検査件数/月 (HBV再活性化用)

201件

(件)



2012年9月 2012年10月 2012年11月 2012年12月 2013年1月 2013年2月 2013年3月 2013年4月 2013年5月 2013年6月 2013年7月 2013年8月 2013年9月

2014年4月

HBVDNA結果シート

抗体Ptno	病名	治療	抗体検査科	抗体検査日	抗体検査名	抗体結果	抗体値	HBV検査名	HBV検査日	HBV値	HBV判定
00952117	ML	R-CHOP	腫瘍内科	20140108	HBcAb/CLIA	+	10.15	HBVDNA	20130701	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20130802	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20131004	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20131106	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20131218	<2.1+	1
								HBVDNA	20140108	2.5	2
								HBVDNA	20140324	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20140418	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20140516	ミケンシユツ	1
00955612	ML	THP-COP	内科	20121127	HBcAb/CLIA	+	5.00	HBVDNA	20121210	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20130107	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20130306	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20130403	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20130501	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20130711	ミケンシユツ	1
01017780	MM	MP	内科	20090330	HBcAb/CLIA	+	5.60	HBVDNA	20130621	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20130719	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20130807	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20130913	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20131108	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20140110	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20140307	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20140411	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20140507	ミケンシユツ	1
01019775	LK	UFT	呼吸器外科	20131203	HBcAb/CLIA	+	9.08	HBVDNA	20131203	ミケンシユツ	1
								HBVDNA	20140502	ミケンシユツ	1

←
NA
投与

denovo 発生例

2012年10月～2014年6月の18か月間に、**HBs抗原陰性、HBc抗体またはHBs抗体陽性で、2ヶ月～20ヶ月間にHBVDNAを2回以上測定した379例**
HBVDNA測定 計2374回

年齢	性	疾患	治療薬剤	HBcAb	HBsAb	DNA陽転 迄の期間(月)	HBV DNA	対応	経過
64	M	ML	R-CHPO	+	-	11ヶ月	2.6	ETV投与	陰性化
78	M	ML	R-CHOP	+	-	6ヶ月	2.5	ETV投与	陰性化
83	F	ML	R-CHOP	+	-	9ヶ月	2.5	3.0でETV投与	陰性化
75	F	LK	UFT	+	-	14ヶ月後	2.6	ETV投与	陰性化

R: リツキシマブ

HBV再活性化対策における**薬剤師**の役割

- HBV再活性化対策の対象薬剤の抽出
- 診療プロセスマスタ(エラーメッセージ)のチェック
- 核酸アナログ投与が必要な患者のチェック

核酸アナログの投与が必要とメッセージが出された
患者リストが毎月、肝疾患担当薬剤師にも配布される



抗原・抗体やHBVDNA量、肝機能の推移
他院での核酸アナログの投与状況などを確認



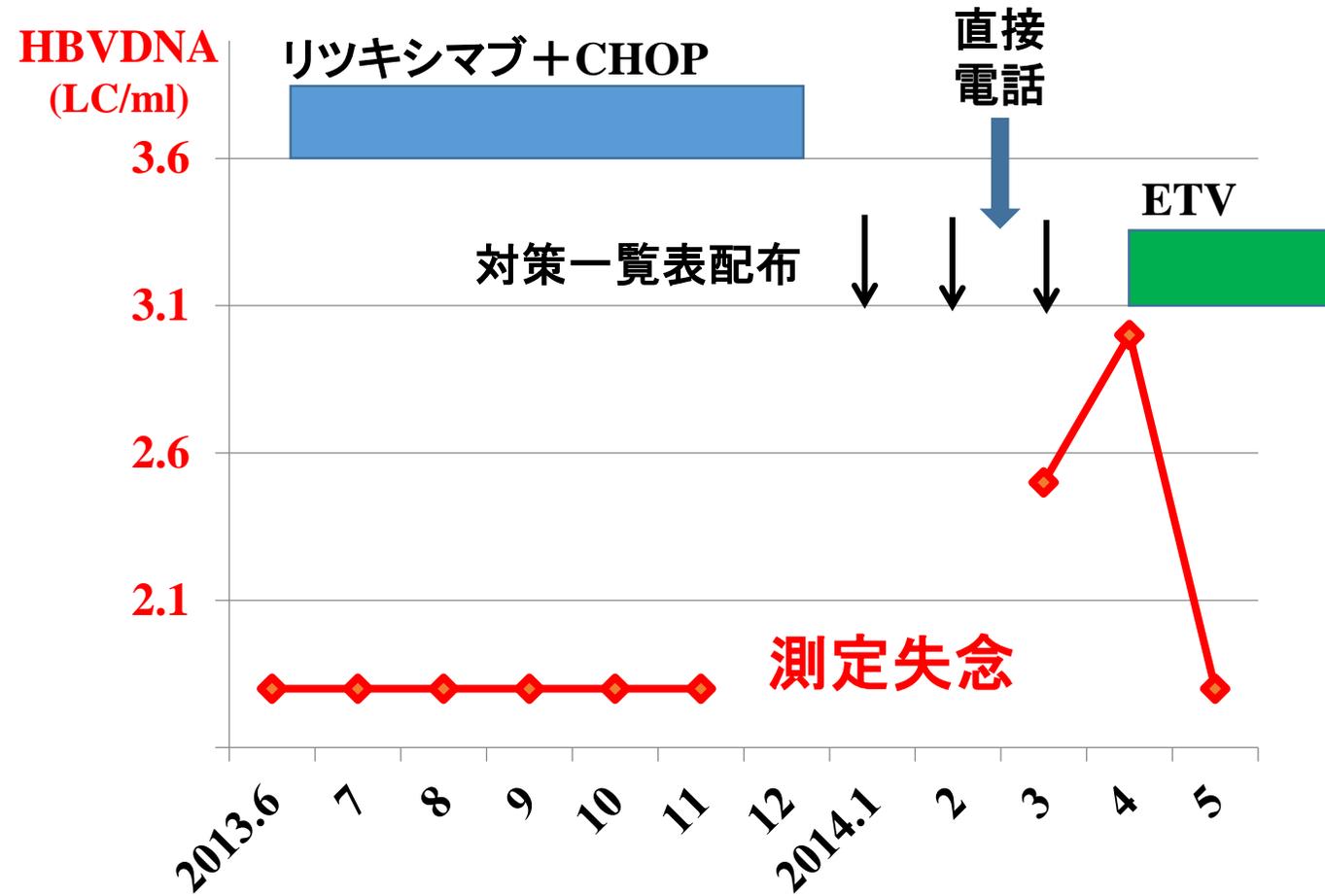
治療もしくは嚴重な
モニタリングが必要な場合

主治医ならびに肝臓専門医に速やかに情報伝達

症例: 83歳、女。左上顎洞悪性リンパ腫

HBsAg(-), HBcAb(+), HBsAb(-)

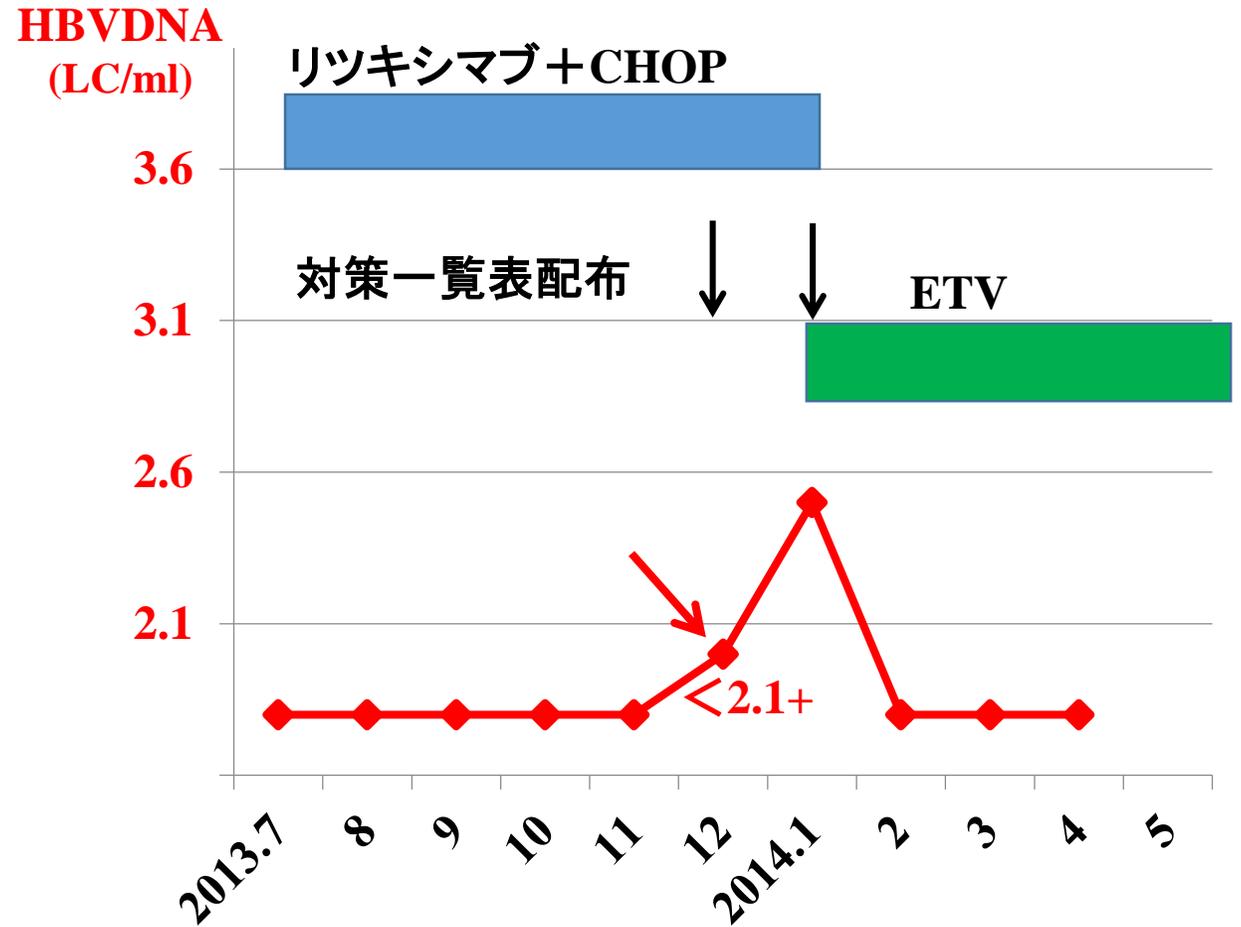
- 2013年6月17日よりR-CHOP開始
2013年11月20日に終了。
- 2013年11月までは、HBVDNAモニターリングを毎月行い、HBVDNA未検出が持続していた。12月以後モニターリングを失念した。
- 2014年1月以後、対策一覧表によりHBVDNA測定未であることを報告。採血入力ないため、薬剤部より主治医に直接電話連絡。2014年3月に測定再開し、HBVDNA陽性化(denovo発生)判明し、2014年4月7日よりETV投与を開始した。投与後HBVDNAは陰性化した。



症例：78歳、男。脾臓悪性リンパ腫

HBsAg(-), HBcAb(+), HBsAb(-)

- 2013年7月11日よりR-CHOP開始
2014年1月17日に終了。
- 2013年7月より、HBVDNAモニターリングを毎月行い、HBVDNA未検出が持続していた。
- 2013年12月に、**HBVDNA<2.1+**となり、対策一覧表配布。主治医判断で、2014年1月8日より、ETV投与を開始した。1月8日の**HBVDNAは2.5と上昇**していた。ETV投与後は未検出となった。



リツキシマブ使用全例

平成26年4月 1日～4月30日

・リツキシマブ使用症例36件/月

<問題あり3件>

- ・ HBs/HBc抗体陽性なのにHBVDNA測定がされていない 1件
- ・ 月1回のHBVDNA定量がされていない 2件

<問題なし33件(91.7%)>

- ・ HBs/HBc抗体検査がされている(陰性) 17件
- ・ HBc/HBs抗体陽性でHBVDNA定量が検出値未満 13件
- ・ ETV投与中でHBVDNA定量が未検出 1件
- ・ ETV投与中でHBVDNA定量が検出値以上 1件
- ・ HBs抗原陽性でETV投与中であり月1回のHBVDNA定量がされている 1件

リツキシマブ使用例は全例、検査入力状況も全て監視している

結 語

- 診療情報コード化による自動的HBV再活性化予防システムの導入により、B型肝炎対策ガイドラインの遵守率が著明に改善した。
- システム運用対象範囲の拡大により、遵守率の低下がみられたが、医師への啓蒙を強化することにより、遵守率改善が可能であった。
- 診療科により、遵守率や非遵守項目内容の差が大きく、診療科別の対策が必要であると思われた。
- HBc抗体/HBs抗体陽性例のHBVDNAモニタリング監視が瞬時に可能であり、denovo肝炎発生を未然に防ぐことが出来た。
- リツキシマブ使用例は、denovo肝炎発症のsuper high risk groupであり、特別に監視し対応を強化する必要があるものと思われた。