総　説

肝炎ウイルスと電子カルテアラートシステム

富山県立中央病院　消化器内科
酒井　明人

要　旨

B 型，C 型肝炎ウイルス検査（HBs 抗原，HCV 抗体）は観血的検査や手術前に感染症検査として行われる場合が多いが，陽性であった場合でもその結果が患者に伝えられてない事例がある．肝硬変，肝癌の原因ウイルスであり放置された場合は患者に重篤な結果をもたらし，係争事例となりうる．また化学療法の進歩により B 型肝炎ウイルス既感染状態からの HBV 再活性化が起こり，放置されたまま重篤な肝炎を発症する事があるため，「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」を遵守することが求められている．電子カルテには肝炎ウイルス陽性者が専門医受診するための，また化学療法時に適切に再活性化をモニタリングするための有用性の示されたアラートシステムが搭載されており，アラートに適切に対処することで肝炎ウイルス関連のトラブルが未然に防がれる．

key words：肝炎ウイルス検査，電子カルテアラート，化学療法時の HBV 再活性化

富山県立中央病院医学雑誌 2023；46（1・2）1－5

はじめに

当院の電子カルテには 2015 年 6 月より肝炎アラートシステム機能が搭載され，肝炎ウイルス検査にて HBs 抗原陽性，HCV 抗体陽性者にはアラートマークが点灯して専門医受診勧奨が促された．また更新後の電子カルテシステムには肝炎アラートシステムに加え，化学療法レジメンを入力時に必要な B 型肝炎検査項目が抜けていないかアラートがでるシステムが標準搭載されている．本稿では電子カルテシステムに標準搭載となった肝炎アラートシステムに関して概説する．

本邦での肝炎ウイルス感染に関わる状況

肝炎ウイルスとは感染して生体内に入り，肝臓で複製・増殖し肝炎を引き起こすウイルスの総称で，肝臓で複製増殖が確認されているのは A 型，B 型，C 型，D 型，E 型の 5 種である．このうち，慢性感染となり肝硬変・肝細胞癌を発症し本邦で臨床・公衆衛生上の大きな問題となっているのは血液を介して感染する B 型，C 型肝炎ウイルスの 2 種である．現在減少傾向にあるものの，部位別がん死亡数で「肝臓」は 2020 年度で男性では肺, 胃, 大腸, 膵臓についで 16271 人で第 5 位，女性では肺，大腸，膵臓，乳房，胃についで 8568 人で第 6 位である[1]．またアルコール性を除いた肝硬変での男女合わせて死亡数は 8053 人であり肝炎ウイルスは死亡原因として大きな問題である[1]．

B 型肝炎ウイルスに関しては 1985 年よりワクチンと免疫グロブリン投与による HBs 抗原陽性の母からの出生児に対する母子感染予防事業，および 2016 年からは HBs 抗原陰性の母親からの出生児への水平感染予防が定期接種扱いとなり，慢性化につながる幼少期の新規の B 型肝炎ウイルス感染は極めて少数となった. また医療行為での針，注射器などが使い捨てとなり，献血でも HBs 抗原，HBc 抗体，HCV 抗体でのスクリーニングおよび 2014 年からの個別核酸増幅検査の導入により本邦での輸血後肝炎推定発症率は現在，年 0.00007 ％である[2]．

B 型肝炎に関しては 1989 年にインターフェロン療法，2000 年に最初の核酸アナログであるラミブジンによる治療でウイルスの排除はできないもののウイルス量を低減させ肝硬変への進展と肝癌発症予防がある程度可能となった．C 型肝炎に関しても 1989 年にウイルスが発見された当初は「第二の国民病」といわれ治らないイメージがあったが，半年間のインターフェロン療法で約 10 ％，1 年間

のペグインターフェロン＋リバビリン併用療法で約50％の症例に「著効」と言われるウイルス排除が可能になり，2014年にアスナプレビル，ダクラタスビルの2種の直接作用型抗ウイルス薬半年の併用療法により約90％で著効となった．最新の併用療法は2～3ヶ月の治療で100％近くのC型肝炎患者が著効となるため，C型肝炎は肝疾患としては治る病気の代表となっている．

肝炎ウイルス検査後対応の実際と対策

ウイルス性肝疾患は肝硬変や肝細胞癌など進行する前に治療することが重要であるが，進行前は症状がほぼないので採血検査でしか判明しない．2011年度肝炎検査受検状況実態把握事業報告書（厚生労働省）によると，肝炎検診の受検経路として，最も期待された保健所での無料検診は6％程度ときわめて低率にとどまり，一方，病院・診療所での肝炎検査受検目的が24.9％，内視鏡検査・術前検査が48.7％と大半を占めていた．さらなる問題として指摘されているのは，国立病院機構肝疾患ネットワークでのアンケート調査により非専門科医師の認識不足，院内連携の欠如のために，肝炎検査陽性者に結果が伝えられていない（陽性結果を説明している　89％，結果を説明していない　11％），あるいは適切な治療に結びついていない現状が明らかとなった[3]．

肝炎ウイルス陽性者にその結果を伝えず放置され，進行した後にその事が明らかになり，係争となった場合は多くの判例で医療側が負けている．近年効果の高い治療法があるだけに，病気が進行する前に治療開始する患者の利益は計り知れないものがある．このため2014年4月に厚生労働省は日本医師会や医療機関への通達として「肝炎ウイルス検査の検査目的や検査結果に関わらず，受検者自身が検査結果を正しく認識できるよう医療提供者が適切な説明を行うこと」の周知を求めた[4]．さらに2018年の診療報酬改定で手術前医学管理料の算定要件として「肝炎ウイルス関連検査を行った場合には，当該検査の結果が陰性である場合も含め，当該検査の結果について，患者に適切な説明を行い，文章により提供すること」が加えられた．

このように肝炎ウイルス検査の大きな部分が検診よりは医療機関で行われている中で，検査結果への正しい対応がなされていない状況を国は改善することを目的の一つとした研究班「効率的な肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムの構築のための研究（研究班班長　国立国際医療研究センター肝炎免疫研究センター　是永匡紹先生）」を建て，筆者も分担研究者として2014年より参加した．

当院の肝炎アラートシステムの構築と効果

当院での肝炎検査後の対応を確認するため2014年4月から9月末まで肝炎ウイルス検査を行い陽性であった症例を検討した．肝炎ウイルス検査で陽性であった症例は137例（HBs抗原陽性55例，HCV抗体陽性82例）であった．内，消化器内科以外でオーダーされた116例について検査後状況を検討した．検査後に消化器内科をコンサルトした症例は35例（29.2％）であった（図1）．消化器内科へのコンサルト有無について症例の背景を検討したが，年齢，性，ALT値，肝炎ウイルス検査時期（外来か入院時か）で差を認めなかった（表1）．コンサルトが無かった症例について詳細に検討すると，一部で患者に肝炎ウイルス検査陽性結果が伝わっている症例を確認できたが，それでも116例中57例（48.5％）で患者に肝炎

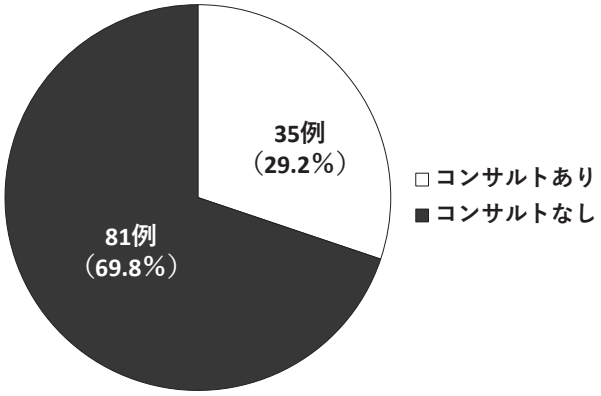

図1　2014年4月から9月までの肝炎ウイルス検査陽性者の当院消化器内科コンサルト状況（肝炎アラートシステム導入前）

表1　肝炎ウイルス陽性症例の消化器内科へのコンサルトに関わる因子

	コンサルトあり（n = 35）	コンサルトなし（n = 81）
平均年齢	65.9歳	66.1歳
男性（％）	16（45.7％）	36（44.4％）
平均ALT値（IU/L）	40.6	36.6
検査時期（入院時）	6（17.1％）	14（17.3％）

ウイルス陽性であることが伝わっているか確認できなかった．当時専門医をコンサルトするように2014年7月の病院運営連絡会議等で周知した後では，消化器内科へのコンサルト率は44.2％まで上昇していたが，まだ50％以下であった．

肝炎ウイルス検査後に患者へ結果を伝え，専門科へコンサルトする事をシステム化するために感染管理委員会，医療情報部門などと検討した．最終的に電子カルテを開いた最初の画面にアラートが自動的に点灯開始され，アラート解除は，患者に説明，確認した医師が手動で解除することとした．また自動的に感染管理支援システムにHCV抗体，HBs抗原の結果がデータ移送され，アラート解除の有無も感染管理支援システムで一元的に把握可能とした．

肝炎検査アラートシステム導入後の比較

システム導入前後の患者のコンサルト状況などを比較検討した．アラートシステム導入前2014年7月～2015年6月末までに1年間で検査され陽性であった症例は252例（うちHCV抗体陽性170例，67.5％），導入後2015年7月～2016年6月末めの1年間では271例（うちHCV抗体陽性149例，55.0％）であった． HCV抗体陽性症例において内容を詳細に検討すると，検査後に消化器内科をコンサルトした症例はシステム導入前59例（34.7％），導入後82例（55.0％）であった（図2，3）．コンサルトが無かった症例の詳細に検討すると，「肝臓かかりつけ医がいる」，「HCV RNAなどの追加検査を行っている」，「紹介元への肝炎検査の結果添付」など，患者に肝炎ウイルス検査陽性が伝わっている症例が確認できたが，システム導入前は170例中74例（43.5％）で患者に肝炎ウイルス陽性であることが伝わっているか確認できなかった（図2）．一方，アラートシステム導入後は専門医コンサルト率自体が増加し，カルテへの肝炎に関する記載される症例が増加しており，患者が認知しているか確認できない症例はシステム導入後12例（8.0％）まで減少していた（図3）．またアラート解除日が感染管理支援システムで確認できるので，同日前後のカルテに患者に感染を周知した，或いはかかりつけ医を確認したなどのカルテ記載の確認が容易であった．

アラートシステム導入前後でHCV抗体陽性例の消化器内科へのコンサルトは10ポイント以上増え，外来管理を必要とする症例も増加した．紹介時に肝癌を1例で指摘され十分な治療が可能であった．院内非専門医から紹介され抗ウイルス治療導入した症例は2例から8例に増加した．さらに肝炎検査から1年以上経過していたが，シス

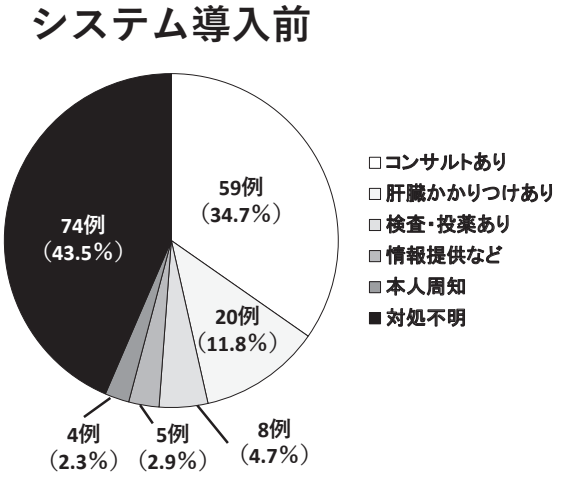

図2　消化器内科以外でオーダーされたHCV抗体陽性症例の状況（肝炎アラートシステム導入前）

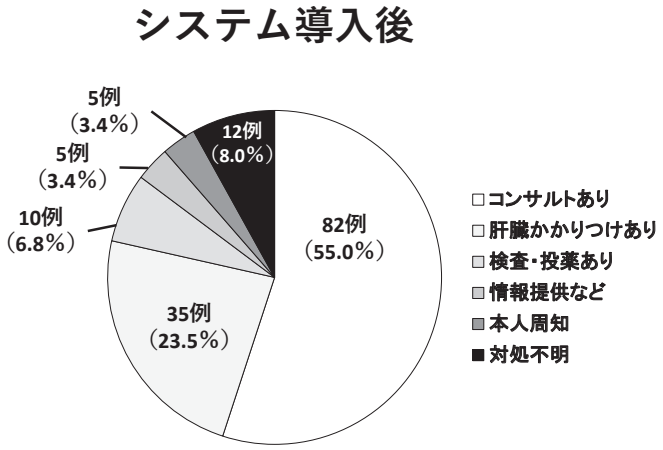

図3　消化器内科以外でオーダーされたHCV抗体陽性症例の状況（肝炎アラートシステム導入後）

表2　肝炎アラートシステム導入前後のHCV抗体陽性症例の比較

	導入前（n = 170）	導入後（n = 149）
消化器内科コンサルト	56（34.7%）	82（55.0%）
外来フォロー症例	10（5.9%）	30（20.1%）
肝細胞癌指摘	0	1
抗ウイルス療法導入数	2（1.1%）	8（5.4%）

テム導入にてアラート点灯しあらためて紹介された症例でも５例で抗ウイルス治療につながった．

このように電子カルテ上で肝炎アラートシステムを導入することで，肝炎検査結果を伝え，専門医受診につながることが示された．班会議では当院含めて多数の研究者からアラートシステムの有効性が示されたため，その後電子カルテ大手のＦ社，Ｎ社の担当も班会議に参加し，両社とも類似の肝炎アラートシステムを電子カルテに標準搭載することとなった（図４）．

免疫抑制・化学療法時のＢ型肝炎再活性化

HBV 感染患者において免疫抑制・化学療法などにより HBV が再増殖することを HBV 再活性化という．特に HB 既往感染者（HBs 抗原陰性，かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性）からの再活性化は「de novo Ｂ型肝炎」と称され，再活性に気づかないまま肝炎発症した場合は重症化しやすく，劇症肝炎にまで至ると死亡率 100 %と報告されている[5]．また HBV 再活性化から肝炎が発症すると原疾患の治療自体を困難にさせるため，発症そのものを阻止することが最も重要である．

Ｂ型肝炎の感染状態と免疫抑制・化学療法の治療強度における HBV 再活性化のリスクと頻度を図５に示す[6]．HBs 抗原陽性例では再活性化の頻度は高いことは以前より知られている．既感染者での全身化学療法での再活性化の頻度は１～ 2.7 %と低いものの劇症肝炎死亡例の報告もある[7]．悪性リンパ腫に対するリツキシマブ＋ステロイド併用化学療法では既感染者でも重症・劇症肝炎症例が多く報告され[8]，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が作成されるきっかけとなった[9]．

ガイドラインでは免疫抑制・化学療法前には HBs 抗原を測定し，HBs 抗原陰性例では必ず HBc 抗体，HBs 抗体

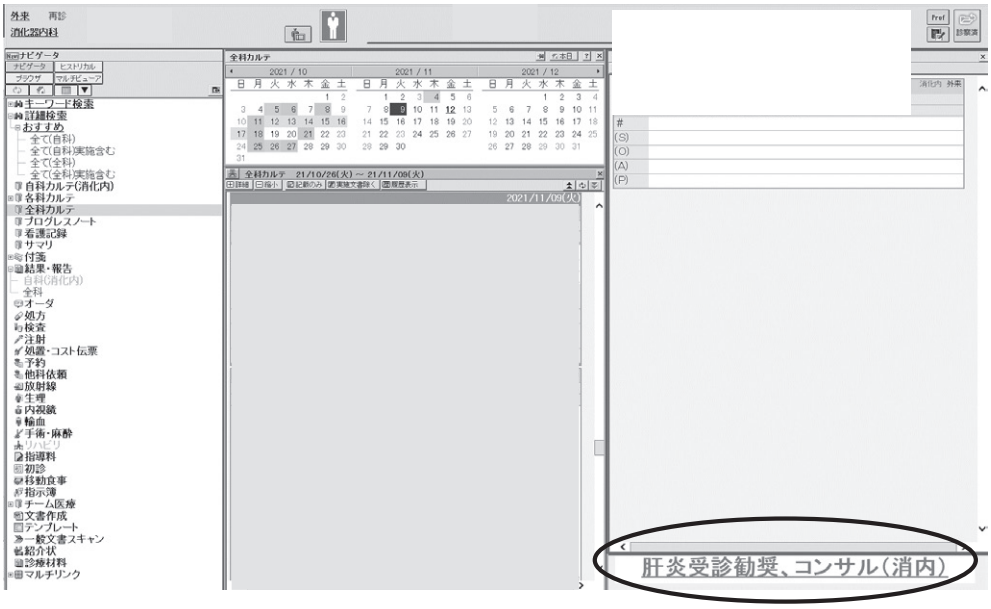

図４　当院の電子カルテの肝炎検査陽性アラート状態

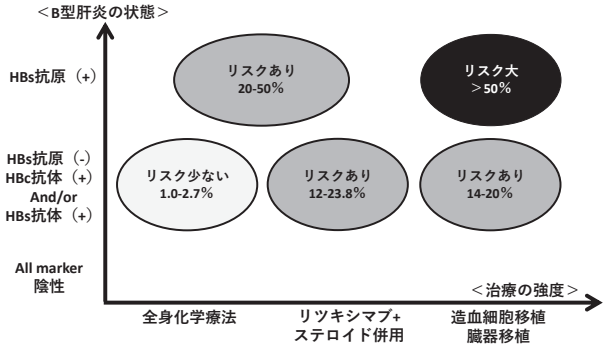

図５　Ｂ型肝炎再活性化の頻度とリスク

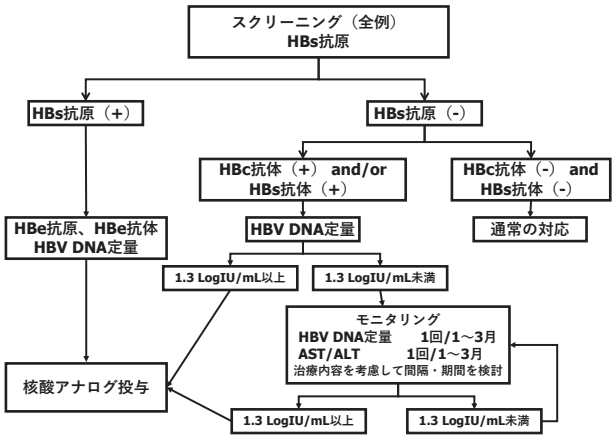

図６　免疫抑制・化学療法により発症するＢ型肝炎に対する診療フローチャート

も測定することを柱としている（図6）．この結果HBc抗体，HBs抗体がどちらかでも陽性であればHBV DNA定量検査を追加し，ウイルス量に応じて核酸アナログを投与するか，定期的にHBV DNA量をモニタリングしていくか決定する．モニタリング中にウイルス量上昇があればそこから核酸アナログ投与を行い再活性を予防するシステムである．悪性リンパ腫へのリツキシマブ併用化学療法に関してはモニタリングを用いた登録400例を越える全国前向き試験で妥当性が示され再活性による肝炎発症は1例もいなかった[10]．このように2009年にはガイドラインが示されているものの，以後もHBc・HBs抗体の未測定や既感染と判断してもモニタリングの失念でB型肝炎再活性による重症・劇症肝炎が見られた．人に頼るのでは限界があり，リスクマネジメントとして電子カルテシステムで検査･モニタリングのもれを防ぐシステムが構築され，有用性も認められている[11]．

当院の電子カルテの化学療法レジメンオーダー時には，このガイドラインに準じたアラートが設定されている．HB関連検査施行の有無，結果によって以下のアラートがでるように設定されている．

「HBs抗原を確認して下さい.」
「化学療法開始前にHBc抗体・HBs抗体を確認して下さい.」
「化学療法施行にあたって，1-3ヶ月毎にHBV-DNAをモニタリングして下さい.」
「抗体陽性の場合，化学療法施行にあたって，1-3ヶ月毎にHBV-DNAをモニタリングして下さい.」
「HBV再活性化の疑いがあります．治療内容を確認して下さい.」
「HBV-DNA陽性の場合，HBV再活性化の疑いがあります．治療内容を確認して下さい.」

HBs抗原検査は結果が古いものは再検査が必要でアラートがでるよう期間設定されている．本邦でのHBV既感染者の頻度は約25％で男性に頻度が高いことがわかっているので，化学療法前にはアラートにしたがって検査を施行するこが必要である．現在，初回化学療法前にはHBs抗原・HBc抗体・HBs抗体を同時に測定しても保健請求上も認められているので一括検査して欲しい．

おわりに

治療の進歩によりB型，C型肝炎ウイルス感染のコントロールは比較的容易になった．検査・手術・入院時の検査で陽性であった場合に結果を患者に伝えて専門医受診につなげ，適切な方針を示すこと，および化学療法時におけるB型肝炎関連検査をガイドラインに準じて行い，再活性が見られる場合は専門医受診含め速やかに対処することは患者の健康にとっても，無用な係争を避けるためにも非常に重要である．過去の苦い教訓を経て電子カルテには肝炎アラートシステムが搭載されているのであり，電子カルテ使用者は今一度アラートに気を付けていただきたい．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文　献

1）厚生労働省「2020年人口動態統計（確定数）」
2）日本赤十字社　輸血情報　1804-159
3）平成24年度厚生労働科学研究費補助金　八橋班報告書
4）厚生労働省健康局疾病対策課課長通知　2014年健疾発0423第1号
5）Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. Clin Infect Dis. 2008；47：e52-6.
6）Kusumoto S，Tanaka Y，Mizokami　M，et al：Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. Int J Hematol. 2009；90：13-23.
7）Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Gastroenterology 2006；131：59-68.
8）Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. J Clin Oncol 2004；22：927-34.
9）坪内博仁，熊田博光，清澤研道，他．免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策－厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告－．肝臓 2009；50：38-42.
10）Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, et al. Monitoring of hepatitis B virus (HBV) DNA and risk of HBV reactivation in B-cell lymphoma: a prospective observational study. Clin Infect Dis 2015；61：719-29.
11）野ツ俣和夫，田中延善，塗茂裕一．HBV再活性化のリスクマネジメント．診断と治療　2013；101：1369-1374.