

DWHとPostgreSQL,pandasを利用した免疫抑制・がん化学療法実施患者におけるB型肝炎ウイルス再活性化予防の取組み

堀内 亮佑^{*1} 寺島 健史^{*1} 貝瀬 真由美^{*2} 粉川 直明^{*2} 柴田 真由美^{*3} 小川 りり子^{*4}
板垣 成孝^{*5} 赤坂 圭一^{*6} 須田 剛士^{*7}

^{*1}魚沼基幹病院 診療情報管理室 ^{*2}魚沼基幹病院 薬剤部
^{*3}魚沼基幹病院 臨床検査科 ^{*4}魚沼基幹病院 看護部 ^{*5}魚沼基幹病院 小児科
^{*6}魚沼基幹病院 総合診療科 ^{*7}魚沼基幹病院 消化器内科

Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation Caused by Immunosuppressive Therapy and Cancer Chemotherapy Using DWH, PostgreSQL, and pandas

Horiuchi Ryosuke^{*1} Terajima Kenshi^{*1} Kaise Mayumi^{*2} Konakawa Naoaki^{*2}
Shibata Mayumi^{*3} Ogawa Ruriko^{*4} Itagaki Shigetaka^{*5} Akasaka Keiichi^{*6}
Suda Takeshi^{*7}

^{*1}Uonuma Kikan Hospital, Health Information Management Office

^{*2}Uonuma Kikan Hospital, Department of Pharmacy

^{*3}Uonuma Kikan Hospital, Department of Clinical Laboratory

^{*4}Uonuma Kikan Hospital, Department of Nursing

^{*5}Uonuma Kikan Hospital, Department of Pediatrics

^{*6}Uonuma Kikan Hospital, Department of General Medicine

^{*7}Uonuma Kikan Hospital, Department of Gastrointestinal Medicine

In order to prompt proper medical actions in accordance with guidelines for hepatitis B treatment edited by the Japan society of hepatology, which includes HBV related markers with other necessary tests, verifications of results and appropriate medical acts, we have developed the method to extract efficiently high-risk patients of hepatitis B virus reactivation (HBV-R), whose electronic health records contain immunosuppressants, and have verified reactions from alerts we have sent.

Using the Data Warehouse (Fujitsu HOPE DWH-GX), we extracted patients' data with nucleic acid analogue medicines and some specific drugs, i.e. "target drugs" which including internal medicines and non anti-cancer infusions, which are thought to be triggers for HBV-R. We also extracted results of hepatitis B virus tests such as HBsAG, anti-HBs, anti-HBc and Hepatitis B viral DNA. Then we stored all of these data into PostgreSQL, the open source relational database management system. With the use of the formula for PSL conversion, we have been able to grasp the total amount of steroidal components in a consecutive medication or injection of corticosteroids listed in "target drugs". Then we created five queries using Python's library, pandas.

Keywords: hepatitis B virus reactivation, immunosuppressive therapy, cancer chemotherapy, DWH, PostgreSQL, SQL, Python, pandas, Jupyter Notebook, team-based medical practice, system administrator, health information management office, medical informatics, electronic health records system, PSL conversion, pycog2

1. 要旨

B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化(HBV-R)は、発症早期に核酸アナログ製剤が投与されない場合は致死的であり、モニタリング下に適切な対応を早期にとることが唯一の対処手段である。我が国にはHBVキャリア、あるいはHBV既感染者が全人口の約30%存在し、医療行為により免疫抑制状態となった場合にHBV再活性化が生じるリスクを負う。近年の医療技術の急速な進歩により、そのリスクは高まる一方である。

当院で免疫抑制をきたす可能性のある薬剤が投与された症例全例を対象として、日本肝臓学会編B型肝炎治療ガイドラインに則り、HBV関連マーカーを測定し、必要な検査の履行を勧奨し、検査結果の確認と適

切な対応をとるため電子カルテの診療データからHBV-R高リスク患者を効率的に抽出する手法を開発しその運用結果を検証した。

2. DWHによるデータ抽出

2.1 抽出頻度

DWHからのデータ抽出は月の前半(1日~14日)と後半(15日~末日)の2回に分けて実施していく方針にした。

2.2 抽出対象薬

注意喚起のある内服薬・抗がん剤以外の点滴製剤(対象薬)、および核酸アナログ製剤については薬剤部より薬品リストの提供を受けた。

2.3 注射オーダと処方オーダの抽出

DWHのオーダ(注射)項目とオーダ(処方)項目から先述の薬剤部提供の対象薬薬品リストにある薬品コードを抽出条件として指定し、次の項目をピックアップした。(文書タイトル,文書日付,患者ID,患者表記名,薬品コード,薬品,薬品単位名,薬品数量,投与薬剤量,投与薬剤量数量,入外区分名,更新部署コード,更新部署名)

2.4 核酸アナログ製剤オーダの抽出

DWHのオーダ(処方)項目から先述の薬剤部提供のHBV核酸アナログ製剤リストにある薬品コードを抽出条件として指定し、次の項目をピックアップした。(文書タイトル,文書日付,患者ID,患者表記名,薬品コード,薬品,薬品単位名,薬品数量,用法の日数回数,薬品使用量,入外区分名,更新部署コード,更新部署名)

2.5 検歴の抽出

DWHの検歴項目から次の項目をピックアップした。(患者ID,文書日付,伝票名称,検査コード,検査名称,結果,結果(数値))

なお、抽出対象とした検査は次の通り。(HBs抗原(定性),HBs抗原(定量),HBs抗体(定性),HBs抗体(定量),HBV-DNA定量/リアルタイムPCR法,HBe抗原(定性),HBe抗原(定量),HBe抗体(定性),HBe抗体(定量))

2.6 患者プロフィールの抽出

DWHの患者プロフィール項目から次の項目をピックアップした。(患者ID,身長cm,体重kg,bmi割合,生存の有無_死亡チェック)

2.7 予約情報の抽出

DWHの外来患者項目から次の項目をピックアップした。(患者ID,患者氏名,予約日時,予約時刻,予約枠名称,診療科医師コード,診療科医師名,診療科コード,診療科名称)

3. PostgreSQLへのデータ格納

3.1 テーブルyaku_hbv

PostgreSQLにテーブルyaku_hbvを定義し、抽出した注射オーダおよび処方オーダをまとめて格納した。

3.2 テーブルbaraclude

PostgreSQLにテーブルbaracludeを定義し、抽出した核酸アナログ製剤オーダを格納した。

3.3 テーブルkenreki

PostgreSQLにテーブルkenrekiを定義し、抽出した検歴を格納した。

3.4 テーブルkekka

PostgreSQLにテーブルkekkaを定義し、抽出した患者プロフィールを格納した。

3.5 テーブルyoyaku

PostgreSQLにテーブルyoyakuを定義し、抽出した予約情報を格納した。

4. ステロイド総量の計算

4.1 プレドニゾロン(PSL)換算

対象薬のうち副腎皮質ステロイド製剤については

PSL換算により一連の投薬のステロイド総量を把握した。DWHでは、処方オーダ歴を格納する項目と、注射オーダ歴を格納する項目が分かれている。注射オーダ歴には文書日付、薬品単位名、薬品数量が存在している。注射オーダ歴には処方オーダ歴のように用法データ(投与日数)は存在していないため、SQLで患者IDによるグループ化を実行した後、MAX(文書日付)-(MIN(文書日付)-1)を投与日数(injection_period)として計算した。

PSL換算は、薬剤部より対象薬の単位種別ごとのPSL換算値表の提供を受け、PostgreSQLの検索CASE式にて薬品数量に単位種別ごとのPSL換算値/単位を乗することで取得した。これは一日のステロイド量(steroid_a_day)となる。

処方オーダ歴には文書日付、薬品単位名、薬品数量、用法の日数回数、薬品使用量が存在している。薬品使用量は薬品数量に用法の日数回数を乗じたものに等しい。注射の場合と同じく、薬剤部より提供を受けた各薬剤の単位種別ごとのPSL換算値/単位をPostgreSQLの検索CASE式にて薬品使用量に乘することでステロイド総量(steroid_amount)を取得した。このステロイド総量は、一日量ではなく用法の日数回数の総量となる。

4.2 ステロイドビュー

注射についてはステロイド量/日を、処方についてはステロイド総量を取得し、両者を一つのビューv_steroid_amount(ステロイドビュー)に格納した。なお、当ビューはステロイド換算できない薬剤についても保持しているため、ステロイド換算できない薬剤のsteroid_a_day,steroid_amountはそれぞれNULLとなる。

5. 処方ビューと注射ビュー

5.1 ステロイドビューの分割

ステロイドビューv_steroid_amountの内、1日のステロイド量が20mg以上かつ用法(yoho)の日数回数が14日以上、または1日のステロイド量が空欄(ステロイド剤以外の薬剤)かつ用法の日数回数が空欄ではないもの(steroid_a_day >= 20 AND yoho >= 14 OR steroid_a_day IS NULL AND yoho IS NOT NULL)を処方ビューview_osとした。

またステロイドビューv_steroid_amountの内、用法の日数回数が空欄のもの(yoho IS NULL)を抽出し、患者ID・患者表記名・用法の日数回数(投与薬剤量)でグループ化し(GROUP BY pt_id,pt_name,yoho)、注射ビューとした。

5.2 注射ビューの分割

注射ビューの内、1日のステロイド量の合計が空欄のもの(steroid_a_day IS NULL)を注射ビュー(ステロイド剤以外)view_esiとし、1日のステロイド量の合計が空欄でないもの(steroid_a_day IS NOT NULL)を注射ビュー(ステロイド剤のみ)view_siとした。

注射ビュー(ステロイド剤以外)view_esiと注射ビュー(ステロイド注射のみ)view_siについては、先述の通り注射オーダ歴に処方オーダ歴のような用法データ(投与日数)が存在しないため、SQLで患者ID・患者表記名・用法の日数回数(投与薬剤量)によるグループ化を実行した後、MAX(文書日付)-(MIN(文書日

付)-1)を投与日数(injection_period)として、SUM(steroid_amount)をステロイド総量(s_sum)としてそれぞれ集計した。

5.3 各ビューと各テーブルの結合

処方ビューview_os、注射ビュー(ステロイド剤以外)view_esi、注射ビュー(ステロイド剤のみ)view_siそれぞれに対して、テーブルbaraclude、テーブルkenreki、テーブルkekkaを患者IDをキーにして、またテーブルyoyakuを患者IDと更新部署コード(診療科コード)をキーにしてそれぞれ左外部結合をした。

6. pandasによるクエリの実行

6.1 クエリ実行前の下処理

テーブルbaracludeの文書日付と用法の日数回数を利用して核酸アナログ製剤の最終投与日を算出した。(最終投与日=文書日付+用法の日数回数-1)

次に各ビューの文書日付(start_date)が最終投与日以降のものまたは最終投与日が空欄のものを抽出し、それ以外は核酸アナログ製剤投与済としてクエリ対象から除外した。

また生存の有無_死亡チェック(death_f)がTrueになっているもの(死亡患者)も除外した。

6.2 各クエリの条件

医師・看護師・薬剤師・検査技師・システム部門からなる多職種対策チームにて、「日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドライン」を参考に高リスク患者の抽出条件を検討し、Pythonのライブラリ(pandas)にてクエリを5種類作成した。

※dfはpandasにおいてデータフレーム(DataFrame)の略称として慣用句化されている。クエリ実行の際にはview_os、view_esi、view_siがdfに代入される想定。

6.2.1 クエリ1:HBs抗原を測定していない

```
list1 = df[(df['検査名称']=='HBs抗原(定性)')
['pt_id'].tolist()
df[~df['pt_id'].isin(list1)]
```

6.2.2 クエリ2:HBs抗原(+)またはHBV-DNA(+)である

```
list2 = df[(df['検査名称']=='HBs抗原(定性)')&(df['結果']=='(+'))|
(df['検査名称']=='HBV-DNA定量/リアルタイムPCR法')&(df['結果']=='(+'))]
['pt_id'].tolist()
df[df['pt_id'].isin(list2)]
```

6.2.3 クエリ3-1:HBc抗体(+)もしくはHBs抗体(+)で、かつHBV-DNAを測定していない

```
list31x = df[(df['検査名称']=='HBc抗体(定量)')&(df['結果']=='(+'))|
(df['検査名称']=='HBs抗体(定量)')&(df['結果']=='(+'))]
['pt_id'].tolist()
list31y = df[df['検査名称']=='HBV-DNA定量/リアルタイムPCR法']
['pt_id'].tolist()
df = df[df['pt_id'].isin(list31x)]
df[~df['pt_id'].isin(list31y)]
```

6.2.4 クエリ3-2:HBc抗体(+)もしくはHBs抗体(+)で、かつHBV-DNA(-)

```
list32x = df[(df['検査名称']=='HBc抗体(定量)')&(df['結果']=='(+'))|
(df['検査名称']=='HBs抗体(定量)')&(df['結果']=='(+'))]
['pt_id'].tolist()
```

```
list32y = df[(df['検査名称']=='HBV-DNA定量/リアルタイムPCR法')&(df['結果']=='(-'))]
['pt_id'].tolist()
df = df[df['pt_id'].isin(list32x)]
df[df['pt_id'].isin(list32y)]
```

6.2.5 クエリ4:HBs抗原(-)かつ、HBc抗体かHBs抗体のいずれかを測定していない

```
list4x = df[(df['検査名称']=='HBs抗原(定性)')&(df['結果']=='(-'))]
['pt_id'].tolist()
list4y = df[(df['検査名称']=='HBc抗体(定量)')|
(df['検査名称']=='HBs抗体(定量)')]
['pt_id'].tolist()
df = df[df['pt_id'].isin(list4x)]
df[~df['pt_id'].isin(list4y)]
```

6.3 各ビューに対するクエリの実行

処方ビューview_osと注射ビュー(ステロイド剤以外)view_esiについては以上5つのクエリを実行し、該当した患者をアラート(注意喚起)の対象とした。当アラート名をAlertESIとする。

6.4 当期と次期の加算

注射ビュー(ステロイド注射のみ)view_siについては、月の前半(1日~14日)を当期、後半(15日~末日)を次期とし、当期と次期の投与日数とステロイド総量の加算を行った。

6.4.1 手順1

当期についてクエリ1~4を実行し、当期のクエリ結果を得る。当結果は“当期クエリ該当候補者”としてリストアップしておく。

6.4.2 手順2

次期についてクエリ1~4を実行し、次期のクエリ結果を得る。当結果は“次期クエリ該当候補者”としてリストアップしておく。

6.4.3 手順3

当期クエリ該当候補者の患者IDと次期クエリ該当候補者の患者IDを総当たり方式で比較し、患者IDが同一である場合のみ、当期の投与日数(injection_period)と次期の投与日数(injection_period)および、当期のステロイド総量(s_sum)と次期のステロイド総量(s_sum)をそれぞれ加算する。

6.4.4 手順4

加算して得た患者リストから、投与日数(injection_period)が14日以上かつステロイド総量(s_sum)が280mg以上に該当する患者のみを抽出し、アラート(注意喚起)の対象者とする。当アラート名をAlertSIとする。

7. 注意喚起

7.1 富士通eXChartを利用

2016年1月中旬よりアラートに該当した患者の主治医に対して富士通eXChartによる注意喚起を行った。eXChartの専用フォーマットは病院独自に作成した。

7.2 eXChart専用フォーマットの概要

担当者はAlertESI,AlertSIにリストアップされた患

者のカルテを開き、eXChartを起動し抽出原因となったクエリ番号のチェックボックスにチェックを入れ、注意喚起する日付を日付欄に記載する。

7.3 eXChartにクエリごとの推奨対応を記載

クエリごとに推奨する対応をeXChartに記載しておいた。また検体検査オーダーのセット(HBV再活性化対策セット1,2,3)を予め作成しておいた。

7.3.1 クエリ1

HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体(HBV再活性化対策セット1)の測定を推奨。

7.3.2 クエリ2

消化器内科の受診を推奨。

7.3.3 クエリ3-1

HBV-DNA(HBV再活性化対策セット2)の測定を推奨。

7.3.4 クエリ3-2

HBV-DNA(HBV再活性化対策セット2)の継続モニタリングを推奨。

7.3.5 クエリ4

HBs抗体、HBc抗体(HBV再活性化対策セット3)の測定を推奨。

7.4 書面による注意喚起

書面にてアラートに該当した患者の主治医が所属する診療科責任者に対して当院指定のHBV再活性化予防策を行うよう注意喚起を行った。

7.5 主治医の対応

主治医は該当患者のカルテを開き、保存されているeXChartを起動し、eXChartが推奨する対応を実施した場合は主治医確認のラジオボタンにチェックを入れ、確認日を記載する。

8. 結果と考察

8.1 運用上の工夫と課題

手順中にPythonを取り入れることで作業効率の改善を図った。(実行環境としてはJupyter Notebookを利用した。)PostgreSQLの操作(データ格納および各種問合せ)をpsycopg2から行い、当初はSQLで組んでいたクエリ1~5をpandasで代替、当期と次期の加算およびアラートファイルの作成もpandasで実行することで作業時間の大幅な短縮(DWH操作からアラート出力まで約30分で終了可)、メンテナンス作業の簡便化に成功した。残課題としては、クエリ3-2に1度該当した

患者をそれ以降は例えクエリの条件に合致したとしてもクエリに該当させないようにするロジックがまだ実装できていない。

8.2 結果

運用開始後4か月間で高リスク患者は226名。そのうち抽出時点で主治医による自発的な対策実施済みが65名(28.8%)、注意喚起実施が161名(71.2%)、注意喚起後4週間以内に対策実施(a)が125名(77.6%)、未実施が36名(22.4%)だった。また(a)の内HBs抗原陰性だが、HBs抗体陽性またはHBc抗体陽性が41名(32.8%)、内36名(87.8%)に対してHBV-DNA検査が実施され、幸いにしてHBV-DNA陽性は発見されなかったが再活性化の継続モニタリングが必要であることが確認された。

8.3 考察

今回のシステム構築により、高リスク患者を効率よく抽出し担当医に個別に注意喚起を行うことが可能になったため、HBV再活性化予防策の実施率向上につながったことが確認できた。またHBs抗原陰性の確認だけではHBV再活性化予防策として不十分であることが確認できた。今回の取り組みでは、病院のシステム担当者がシステムベンダに頼ることなくデータベース技術・プログラミング等を駆使して独自のシステムを構築し、医療の質の向上、業務の効率化に寄与する形となった。医師を始めとする多職種チームのサポートのもと、新状況に応じて柔軟にシステム構成をアップデートしていくことが可能である。そこには当然、システムの設計ミスが患者の命を左右する結果となりかねないという緊張感も存在するが、システムベンダにシステム構築を依頼した場合には取り得ない対応であり、病院のシステム担当者がチーム医療の一翼を担えるということが明らかになった価値は大きい。

参考文献

- [1] 朝比奈靖浩,安藤亮一,池上 徹,泉 並木,菊地 勘,熊田博光,黒崎雅之,小池和彦,鈴木文孝,滝川 一,田中 篤,田中榮司,田中靖人,坪内博仁,林 紀夫,平松直樹,四柳 宏. B型肝炎治療ガイドライン. 第2.2版,日本肝臓学会,東京, 2016.
- [2] 内畠久美子,尾崎誠一,高橋恭平,村上輝明,花本公津枝,石田克成,宮下真奈備,久山彰一,吉田昭昌,二五田基文. がん化学療法によるB型肝炎ウイルス再活性化予防に関する医師・臨床検査技師・薬剤師による共同薬物治療管理と情報共有. 医療薬学,2015,41(10),677-686.
- [3] ミック. SQLゼロからはじめるデータベース操作. 翔泳社,2015.
- [4] Wes McKinney. Pythonによるデータ分析入門—Numpy, pandasを使ったデータ処理. オーム社,2015.