

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04095

研究課題名（和文）肝移植診療に患者及びドナーが主体的に参加するための情報環境の確立及び評価

研究課題名（英文）Establishment and evaluation of the information environment for patients and donors to participate in pre- and post-liver transplant care

研究代表者

山敷 宣代（YAMASHIKI, Noriyo）

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：90420215

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 6,000,000円

研究成果の概要（和文）：生体肝移植ドナー候補者を対象者とし、携帯電子端末を活用した診療支援のためのモバイルアプリを開発した。術前検査プロセスにモバイルアプリを併用することで、術前検査について理解を助け、不安を軽減できた可能性が示された。本研究の経験から、携帯電子端末を活用したツールを実地診療と組み合わせることで、患者へのより良い情報環境整備に役立つと考えられた。近年増加するアルコール性肝疾患の移植適応については、精神科医および連携医療機関による断酒プログラムへの参加が移植後再飲酒を低減する可能性が示された。汎用性の高い断酒プログラムを含めた治療指針作成を目指しさらなる情報発信が望ましいと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

診療ニーズに即したモバイルアプリケーションを開発・導入することで、実臨床において患者の支援につながることを示され、国内・国際学会で報告し、その成果を現在論文投稿中である。本研究で作成したiPhoneアプリケーションについては、現在Appストアで公開されている。アルコール性肝疾患に関する検討の成果についても学会報告・論文報告を行った。また本研究の成果の一部については「肝移植内科研究会・成果報告会」を主催し（令和1年7月25日キャンパスプラザ京都）、国内外11大学から16名の消化器肝臓内科医が参加し、近年の移植適応についての変更点や、肝移植診療における消化器肝臓内科医の役割について議論した。

研究成果の概要（英文）：We developed a mobile application to support medical care using smartphone for living liver donor candidates. The web-based mobile application was well accepted by the living liver donor candidates and potentially helped them understand the donor evaluation process and reduce anxiety. Based on the experience of this study, it was thought that the combination of tools utilizing mobile electronic devices with hands-on medical care would be useful in creating a better information environment for patients.

For patients with alcoholic liver disease, which is increasing indication for liver transplantation in recent years, participation in an abstinence program by psychiatrists and allied health care providers has been shown to reduce post-transplant relapse drinking. It was thought that further study would be desirable to develop a versatile treatment guideline that includes self-help program with improved accessibility.

研究分野：移植医療学 消化器肝臓内科

キーワード：チーム医療 移植医療学 受療行動 スマートフォンアプリ 肝移植ドナー アルコール性肝硬変

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝移植は末期肝疾患に対する治療法として確立している。2010年の臓器移植法改正に伴い、日本における脳死下臓器提供数は増加しており、年間肝移植件数に占める脳死肝移植の割合も増加してきた。生体肝移植と、緊急手術である脳死肝移植を的確かつ安全に実施していくために、いわゆる「チーム医療」が効果的に機能することが期待される。周術期の医療体制や医薬品の適応拡大等により移植成績が向上してきた一方で、疾患分布の変化、患者を取りまく家族構成の変化(患者・ドナーの高齢化、家族単位の減少)、長期フォロー例の増加により移植チームへのニーズがこれまで以上に増大してきた。そのため、医療者への負担増加を最小限にとどめ、かつ患者、ドナー、家族への支援、情報提供を十分に行うにはどのような問題点があり、どのような取り組みが可能かを解決する必要があると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では医療者への負担を増すこと無く、患者やドナー候補者とその家族に情報提供を可能にするために、携帯電子端末を活用した患者向けの説明補助ツールの開発を行い、患者の「理解」「長期フォローへの主体的参画」に繋がるかどうか検証することを目的とした。

3. 研究の方法

ドナーアプリの開発と実装実験

携帯電子端末の活用が利用者 と医療提供者双方に有用な場面をシミュレーションし、生体肝移植ドナー候補者の理解を支援するための診療支援のツールが有用である可能性を考えた。初年度にはWebアプリケーション「京大肝ドナー」を作成・評価・改良した。平成30年度には、倫理委員会の承認を得た後、同意を得たドナー候補者に、通常の手術説明を受けたのちにアプリを使用してもらい、使用前後にアンケートを実施、その結果を集計した。また平成30年度には「京大肝ドナー」をさらに改良し、iPhoneアプリとして開発導入を行った。

アルコール性肝疾患に対する肝移植適応評価と術後再飲酒抑止にむけた取り組み

これまで成人肝移植適応疾患のうち多くを占めていた、C型肝炎、肝細胞癌が減少傾向であり、その一方でアルコール性肝疾患(ALD)や非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)が増加している。ALD症例の移植後再飲酒のリスクとして移植術前の断酒期間が短いこと、精神疾患の合併などが報告されていることから、当院におけるALDに対する肝移植症例について後ろ向き検討を行い再飲酒率やリスク要因を明らかにした。平成30年度以降は、精神的尺度に関する後ろ向き評価を行うとともに、肝移植前後における精神科介入の有用性について検討した。平成31年度にはアルコール代謝酵素の遺伝子多型と飲酒行動について検討した。

4. 研究成果

ドナーアプリの開発と実装実験の結果:

実験に参加した39人のドナー候補者のうち37人(94%)が実際にスマートフォンにてWebアプリを使用した。術前検査を受けることに対する「不安はない」、もしくは「少し〜かなり不安がある」とした者の割合は、Webアプリ使用前はそれぞれ51%、38%で、Webアプリ使用後はそれぞれ62%、29%であった。ドナー検査の内容を、92%のドナー候補者が「よく理解した」または「少し理解した」と回答し、77%が今後のドナー候補者に本Webアプリが「必要」、「どちらかといえば必要」と回答した。以上の結果から、生体肝移植ドナー候補者の自発的意思決定のため十分な説明は重要であるが、それに加えWebアプリは、術前検査について理解を助け、不安を軽減できた可能性があると考えられた。これらの結果は国内・国際学会で報告し、現在論文投稿中である。Webアプリに加え、iPhone用のネイティブアプリを開発したことで、ネットワーク環境が無い場合にも使いやすくなった(図1)。各アプリを媒体とした説明モジュールの使用により、ドナーの不安の解消や理解に繋がり、また医療従事者にとっても繰り返し説明などの労力軽減につながると考えられ、さらなる応用が期待されると考えられた。

図1. アプリ「京大肝ドナー」



アルコール性肝疾患に対する肝移植適応評価と術後再飲酒抑止にむけた取り組み:

当院では2014年以降、精神科および連携精神科医院の協力により、移植患者に対し断酒

プログラムを導入している。まず 2017 年までに生体肝移植を実施した ALD 患者 45 例について後ろ向きに検討したところ、既報と同様に術前断酒期間短期例に再飲酒が多いことがわかった。術前精神科介入および断酒プログラムの導入後の移植後再飲酒者が少なかったことから、今後術後有害再飲酒抑制効果が期待されるが、有害再飲酒の予防にむけた汎用性の高い断酒プログラムの整備や、より長期の経過観察が重要と考えられた(1)。

平成 31 年度には、ALD 患者とその生体ドナーおよび健常ボランティアについて、ADH1B(rs1229984)と ALDH2(rs671)の一塩基多型を同定、genotype と飲酒習慣との関連について解析した。ALD 患者 24 例のうち 5 例が移植後習慣飲酒をしていた。ドナー ALDH2(*1/*1)群におけるレシピエント習慣飲酒の頻度は、ドナー ALDH2(*1/*1)群以外と比較し高かった(40% vs 7%, $p = 0.12$)。この結果から、有意差はないものの、移植後の何らかの飲酒機会が習慣飲酒に結びつくかどうかにおいて、患者およびドナーのアルコール代謝酵素遺伝子の一塩基多型が関与している可能性が示唆された。移植後の有害な再飲酒を予測する客観的な因子の乏しい中、今後も引き続き予測因子の同定、および効果的・効率的な精神科介入の確立に向けた研究を進展させたい。

移植チームにおける消化器肝臓内科医の役割についての検討：

肝移植におけるチーム医療を推進するにあたり、消化器肝臓内科医はチーム内のマニュアル作成と改定作業、他施設との情報交換、諸外国との比較などを通じ、常にベストの内科診療を提供し、それがチームを支えることにつながる。ローカルには、術前の診断や肝移植手術後に生じる原疾患の再発と治療に関し、B 型肝炎、原発性胆汁性胆管炎、急性肝不全等の疾患をテーマにチーム内で検討を行った。またグローバルには、タイ国 Mahidol 大学 Ramathibodi 病院消化器肝臓内科の Sobhonslidsuk、A. 医師らの企画に参加協力し、肝腎症候群およびアルコール性肝疾患の移植後再飲酒リスクについて、システムティックレビューとメタ解析に取り組んだ。また「肝移植内科研究会・成果報告会」を主催し(令和 1 年 7 月 25 日キャンパスプラザ京都)国内外 11 大学から 16 名の消化器肝臓内科医が参加し、本研究の成果報告に加え、近年の移植適応についての変更点や、肝移植診療における消化器肝臓内科医の役割について議論した。日本と比較し圧倒的な移植実施件数を誇る米国では、治療選択や適応疾患においてもここ数年で目覚ましい進歩があり、消化器肝臓内科医の役割が大きいことが確認された。今後、日本における適切な移植医療を推進するためには、症例数の多い海外に学びながら、内科医をとりまく情報環境も整備し、消化器肝臓内科医が移植チームの一員としてさらに活躍することが求められると考えられた。

参考文献

(1) 山敷宣代、野間俊一、梅谷由美、他. 当院におけるアルコール性肝硬変に対する肝移植後の有害再飲酒予防への取り組み. 日本アルコール関連問題学会雑誌 2019 年, 21 巻 1 号, 206-211.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Utako P, Emyoo T, Anothaisintawee T, Yamashiki N, Thakkinstian A, Sobhonslidsuk A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical Outcomes after Liver Transplantation for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed Res Int	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2018/5362810.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yamashiki N, Yoshizawa A, Ueda Y, Kaido T, Okajima H, Marusawa H, Seno H, Uemoto S.	4. 巻 22
2. 論文標題 The use of hepatitis B immunoglobulin with or without hepatitis B vaccine to prevent de novo hepatitis B in pediatric recipients of anti-HBc-positive livers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Transplant	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ptr.13227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Chuncharunee Lancharat, Yamashiki Noriyo, Thakkinstian Ammarin, Sobhonslidsuk Abhasnee	4. 巻 19
2. 論文標題 Alcohol relapse and its predictors after liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1186/s12876-019-1050-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yamashiki Noriyo, Haga Hironori, Ueda Yoshihide, Ito Takashi, Yagi Shintaro, Kamo Naoko, Hata Koichiro, Mori Akira, Kaido Toshimi, Okajima Hideaki, Uemoto Shinji	4. 巻 50
2. 論文標題 Use of Nakanuma staging and cytokeratin77 staining for diagnosing recurrent primary biliary cholangitis after living donor liver transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 478 ~ 487
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1111/hepr.13476	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山敷宣代、野間俊一、梅谷由美、石橋朋子、糀谷康子、八木真太郎、岡島英明、海道利実、上本伸二.	4. 巻 21
2. 論文標題 当院におけるアルコール性肝硬変に対する肝移植後の有害再飲酒予防への取組み	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本アルコール関連問題学会雑誌	6. 最初と最後の頁 206-211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 山敷宣代、野間俊一、上田佳秀、白井久也、福光剣、伊藤孝司、八木真太郎、吉澤淳、秦浩一郎、梅谷由美、石橋朋子、糀谷康子、岡島英明、海道利実、上本伸二.
2. 発表標題 アルコール性肝疾患に対する肝移植後長期予後と再飲酒予防への取組み.
3. 学会等名 第36回日本肝移植研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山敷宣代、羽賀博典、上田佳秀、吉澤淳、八木真太郎、秦浩一郎、森章、岡島英明、海道利実、上本伸二.
2. 発表標題 肝移植後の原発性胆汁性胆管炎再発診断におけるNakanumaらの組織学的病期分類およびCK7染色の有用性の検討
3. 学会等名 第54日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamashiki N, Ishibashi T, Umeya Y, Uehara M, Noma S, Okajima H, Kaido T, Uemoto S
2. 発表標題 Development of a mobile application for living liver donors to assist their understandings of a series of preoperative tests.
3. 学会等名 The 27th Congress of The Transplantation Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chuncharunee L, Yamashiki N, Thakkinstian A, Sobhonslidsuk A
2. 発表標題 Alcohol relapse and its predictors after liver transplantation for alcoholic liver disease a systematic review and meta-analysis.
3. 学会等名 DDW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山敷宣代, 上田佳秀, 上本伸二
2. 発表標題 肝移植実施施設における消化器肝臓内科医の役割.
3. 学会等名 第54回日本移植学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山敷宣代, 野間俊一, 梅谷由美, 石橋朋子, 糀谷康子, 八木真太郎, 岡島英明, 海道利実, 上本伸二
2. 発表標題 当院におけるアルコール性肝疾患に対する肝移植後の有害再飲酒予防への取組み.
3. 学会等名 第40回日本アルコール関連問題学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山敷宣代, 上田佳秀, 上本伸二
2. 発表標題 当院における肝移植後B型肝炎再活性化対策と成績
3. 学会等名 JDDW2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山敷宣代、野間俊一、上田佳秀、白井久也、福光剣、伊藤孝司、八木真太郎、秦浩一、梅谷由美、石橋朋子、梶谷康子、岡島英明、海道利実、上本伸二
2. 発表標題 アルコール性肝硬変に対する肝移植の適応評価時における介入と内科的諸問題
3. 学会等名 第37回日本肝移植学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山敷宣代、海道利実、上本伸二
2. 発表標題 アルコール性肝硬変に対する肝移植患者における飲酒習慣とALDH2一塩基多型との関連
3. 学会等名 JDDW2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山敷宣代、海道利実、上本伸二
2. 発表標題 アルコール性肝硬変に対する肝移植の適応評価の現状
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamashiki N, Ueda Y, Noma S, Kaido T, Uemoto S
2. 発表標題 Relapse rate of habitual alcohol use may be affected by donor 's ALDH2 polymorphism after living donor liver transplantation for alcoholic cirrhosis.
3. 学会等名 The Liver Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

iPhoneアプリ「京大肝ドナー」プレスリリース：http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/events_news/department/hospital/news/2018/180507_1.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	上本 伸二 (UEMOTO Shinji) (40252449)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	野間 俊一 (NOMA Shun'ichi) (40314190)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	
研究分担者	海道 利実 (KAIDO Toshimi) (80314194)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	上田 佳秀 (UEDA Yoshihide) (90378662)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	