

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：24601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15309

研究課題名(和文) 系統的エラープルーフ法を用いたB型肝炎再活性化対策の構築

研究課題名(英文) Constructing a system to prevent hepatitis B virus reactivation using a systematic error proofing method

研究代表者

山崎 正晴 (Yamazaki, Masaharu)

奈良県立医科大学・医学部・病院教授

研究者番号：60360054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 600,000円

研究成果の概要(和文)：HBV感染の検査手順が遵守されず、再活性化肝炎が根絶されていない現状を踏まえ、系統的エラープルーフ法を用いたHBV再活性化対策の立案を試みた。その結果、本法は検査手順の潜在的エラーを抽出するのに有用で、重要な47の対策案が作成された。また、医師や患者の背景因子による検査手順への影響を140名の医師への階層分析アンケートで検討した。その結果、医師の専門分野、経験年数、HBV再活性化の知識によって検査手順の重要性への認識に差があること、また、手順を重要視する医師は再活性化の原因薬剤に着目する傾向にあるのに対し、重要視しない医師は特に患者の余命が限られている場合に手順を軽視する傾向が示された。

研究成果の概要(英文)：Severe hepatitis associated with HBV reactivation has not been eradicated despite clinical sites commonly following screening procedures for HBV infection. We examined a countermeasure against HBV reactivation using a systematic error-proofing method. This approach was found to be useful for detecting potential errors in the process and generated 47 high-grade solutions. In addition, we examined whether the process was influenced by physician and/or patient background using questionnaire responses from 140 physicians in an analytic hierarchy process. The results revealed differences in awareness of the importance of the process by physicians according to field of specialty, years of experience and knowledge about HBV reactivation. Also, physicians active in the process tended to place importance on the administration of drugs that cause HBV reactivation, while physicians not active in the process were apt to ignore this issue, particularly if the patient showed poor prognosis.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：B型肝炎再活性化 エラープルーフ法 階層分析

1. 研究開始当初の背景

医学・医療の進歩に伴い、新規の免疫抑制剤、生物製剤、抗がん剤が次々に開発され使用される機会が急速に増加している。本邦では、がん患者が約 98 万人、関節リウマチ患者が約 33 万人とされており、免疫抑制・化学療法を受けている患者数は 100 万人を下らないと推定される。近年、これらの薬剤による B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化が問題となっている。本邦では HBV キャリアが 130 万人、既往感染例が 1,000 万人以上存在すると推定されており、再活性化による生命に関わるリスクを抱える膨大な数の同胞がいることを示している。実際に再活性化肝炎が劇症化し、死亡例が報告されたことを受け、2009 年に厚生労働省研究班により「免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化の対策ガイドライン (以下、ガイドライン)」が発表され、2011 年、2013 年に改定されて現在に至っている。このガイドラインでは、キャリアと既往感染例を拾い上げるための HBV 関連マーカーの測定手順、HBV DNA 量のモニタリング法や核酸アナログの投与基準について明瞭に解説されている。しかし、厚生労働省研究班が実施している全国調査によれば 2010 年以降になっても、再活性化肝炎により急性肝不全に陥る例が根絶されていない。再活性化肝炎が重篤化すれば、患者はもとより医療者も深刻なダメージを受けることが予想されるにも関わらず、なぜ、それはなくなるのか？ 言い換えれば、なぜガイドラインは遵守されないのか、その理由を明らかにすることは重要な課題である。

2. 研究の目的

品質マネジメント・信頼性工学の手法を用いて、(1) B 型肝炎ウイルスの再活性化肝炎を防止する診療ガイドラインに則った対策を構築し、(2) その構築過程で想定された「対策の有効性・実効性を損なうエラー」と、対策の主体である医師の意思決定プロセスとの関連を明らかにすることにより、「診療ガイドライン」と「臨床現場での対策」の間の溝を埋めるための方策を探ることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 中條ら¹⁾の系統的エラープルーフ化プロセスを用いた再活性化対策の立案

ガイドラインに沿った診療手順を院内の標準法として定着させるプロセス作成を目的として下記の 3 つのフェーズの完結を目指した。

対策の改善の機会を見つけるフェーズ

フェーズ²⁾では、DeRosier ら²⁾の提唱する HFMEA (Healthcare Failure Mode and Effect Analysis) に準じて対策プロセスフロー図とそれを分割したサブプロセスを設定し、ヘルスケア一般化失敗モード (Healthcare

General Failure Mode) を支援ツールとして用いて、ガイドライン非遵守を引き起こす可能性のある潜在的エラーをリストアップした。

対策案を生成するフェーズ

次に、絞り込まれた失敗モード (エラー) に対するエラープルーフ化の案を立案した。その際に中條ら³⁾が抽出した「エラープルーフ化の原理」と「思考の向き」の典型的な組み合わせに焦点を絞り、対策を思いつくために作成された「質問票 (Questions for Generating Error Proofing Solution)」を支援ツールとして用いた。

対策案を評価・選定するフェーズ

このフェーズでは上記の対策案を評価し、実施するものを選んだ。その際に、「有効性」「実施のためのコスト」「実施の容易さ」を 3 段階でランク付けし、それらの積をとって得られる SPN (Solution Priority Number)³⁾ を支援ツールとして使用した。

(2) 免疫抑制・化学療法剤を処方する医師の HBV 関連マーカーの測定実施を判断するのに影響する因子の分析

ガイドライン遵守性の第一の評価基準は HBV 関連マーカーが適切に測定されているか否かである。本研究の応募時点で、当施設におけるガイドラインに沿った HBV 関連マーカー測定完遂率は約 70% であり、これを 100% に近づけるためには、各マーカーごとに医師の測定行動に影響する要因を分析する必要がある。本研究においては、「患者の背景因子」をその要因として取り上げ、医師の HBV 関連マーカーの測定する行動に、それらがどのような影響を与えているかについて階層分析⁴⁾を用いて検討した。具体的には免疫抑制・化学療法を行う患者に対して、医師が各マーカーの測定依頼を行うか否かを定める場面を想定し、その選択基準として、() 患者の年齢、() 患者の余命、() 患者の肝障害度、() 使用される薬剤 (免疫抑制・化学療法剤) の 4 種類を設定し、代替案として、それぞれの HBV 関連マーカーを「測定する」「測定しない」の 2 者択一で選ぶアンケートを作成した。アンケートは当院の医師 140 名を対象とし、その結果を階層分析し、また、医師の診療科、経験年数、HBV 再活性化に関するミニテストの得点別に群分けし、各群の特徴を検討した。アンケートの作成と集計にはソフトウェア「EXCEL コンジョイント分析/AHP Ver.2」(エスミ製)を使用した。

引用文献

- 1) 中條 武志 他 2006. 医療と社会 16(1):127-137
- 2) DeRosier et al 2002. Joint Commission Journal on Quality & Safety 28:248-267
- 3) 中條 武志 他 2005. 品質 35(3):74-81

4) Saaty, Thomas L. 2008. Review of the Royal Spanish Academy of Sciences, Series A, Mathematics 102 (2): 251-318

4. 研究成果

(1) 系統的エラープルーフ化プロセスを用いて再活性化対策の立案

対策の改善の機会を見つけるフェーズで、まず、HFMEA(Healthcare Failure Mode and Effect Analysis)に準じて対策プロセスフロー図を作成し、4つの主要プロセスと20のサブプロセスが設定された。次に設定されたすべてのサブプロセスについてヘルスケア一般化失敗モード(HGFM:Healthcare General Failure Mode)を支援ツールとして用いて、ガイドライン非遵守を引き起こす可能性のある潜在的エラーを計130項目リストアップした。サブプロセス当たりの潜在的エラーの数は6.5を示し、HGFMの使用により潜在的エラーを効率的に抽出できることが示された。

対策案を生成するフェーズでは絞り込まれた潜在的エラーに対するエラープルーフ化の案を生成することを目指した。このフェーズを支援するツールとして、「エラープルーフ化の原理」と「思考の向き」の典型的な組み合わせに焦点を絞り、対策を思いつぐために作成された「質問票(QGEPs:Questions for Generating Error Proofing Solution)」を用いた。その結果、240の対策案が生成された。これらのうち、重複や統合できる対策案を整理し、計93項目に絞り込んだ。

対策案を評価・選定するフェーズでは上記の対策案を評価し、実施するものを選ぶことを目標とした。このフェーズを支援するツールとしてSPN(Solution Priority Number:「有効性」「実施のためのコスト」「実施の容易さ」を3段階でランク付けし、それらの積をとって得られる)を支援ツールとして使用した。その結果、SNPが12点以上の高得点を示す47項目の対策案に絞り込んだ。

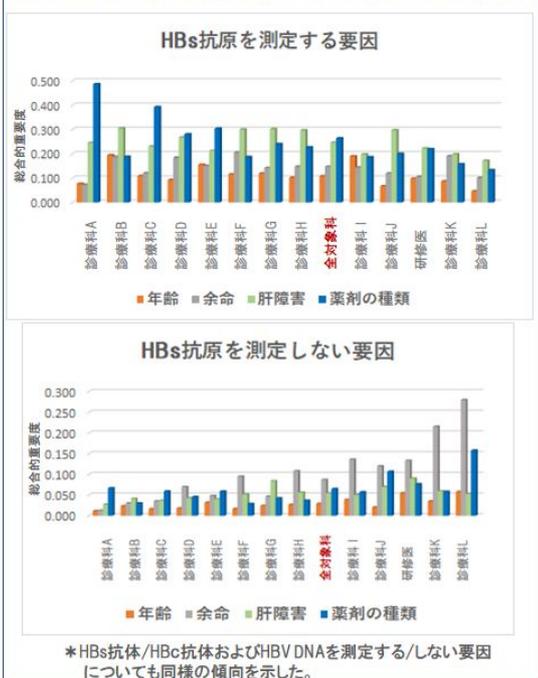
Contents	SPN
患者対応マニュアルやQ&Aを作成する	27
病棟・外来に対象策を掲示する	18
対象策の表の行の網掛けを1行ごとに交える	18
診療科ごとに対象策の表を作成する	18
過去歴の表示に検査日を入れる	18
過去歴の陽性結果に色をつける	18
過去歴にキャリア・既往感染のコメントを入れる	18
各診療科のスクリーニング項目を確認する	18
HBs抗体のみ陽性の患者をリストアップして、カルテをチェックし、警告	18
IC用のパンフレットをワンクリックで印刷できるようにする	18
消化器内科への紹介の必要性の説明テンプレートをワンクリックで展開できるようにする	18
主体決定に迷う場合の判断アルゴリズムをワンクリックで展開できるようにする	18
消化器内科紹介後のフォロー回をワンクリックで展開できるようにする	18
消化器内科に問い合わせ窓口を作る	18
DNA測定者をリストアップして、肝機能チェックの有無を確認する	18
DNAの結果が測定3日後でも出ていないものをリスト化する	18
DNA陽性警告を発する前の結果確認手順の作成	18
DNA陽性報告のリリース前確認手順の作成	18
新規DNA陽性の再確認手順の作成	18
DNA結果をモニターして、陽転時に医師に院内メールで知らせる	18
DNA結果の検査部の問い合わせ先を案内する	18
IC前後の手順についてパスまたはセットに組み込む	18
NA適応患者の医師に処方勧告する	18

Contents	SPN
処方時に対象策を色つきで表示	12
電子カルテのトップに再活性化対策のバナーをつける	12
再活性化対策のカルテ記載内容を文書セット化する	12
ICのテンプレートを文書セット化する	12
HBV DNAの先行測定に意味がないことをセミナー・パンフで周知	12
スクリーニング項目をセット化する	12
検査項目と病名付けの組み合わせをセミナー・パンフで周知	12
対策におけるHBs抗体の意味をセミナー・パンフで周知	12
検査の標準的なTATと検査結果の問い合わせ先の案内	12
スクリーニング検査陽性の意味をセミナー・パンフで周知	12
判定基準をワンクリックでカルテ上に展開できるようにする	12
フォローの誤解について、消化器内科内で周知	12
DNA肝機能検査をセット化する	12
「何ヶ月毎」の検査が必要か、カルテチェックして、主治医に個別連絡する	12
再活性化リスク評価とDNA肝機能測定頻度を医師に個別に連絡する	12
リスクに応じたDNA肝機能検査をセット化する	12
DNAの先行測定が一般的には無効であることをセミナー・パンフで周知	12
リスク評価とDNA肝機能の測定頻度の関係をセミナー・パンフで周知	12
DNA測定のTATをオーダー時に示す(検査部)	12
対象患者のDNA肝機能結果のフォントを色つきにする	12
再活性化時の肝障害パターンについてセミナー・パンフで周知	12
<2.1log copies/mLが出た場合、その解釈を結果に付記する	12
<2.1log copies/mLの意味をセミナー・パンフで周知	12
NA適応基準をセミナー・パンフで周知	12

(2) 免疫抑制・化学療法剤を処方する医師のHBV関連マーカーの測定実施を判断するのに影響する因子の分析

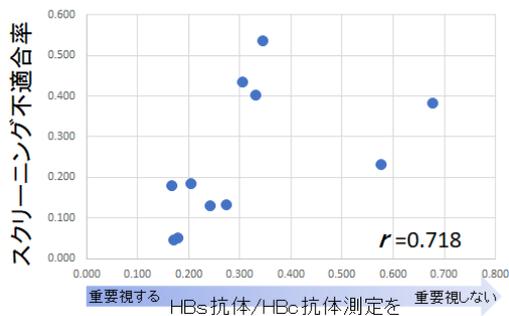
全回答の分析で、すべての選択基準の一对比較を行って重要度を求めた結果では、すべてのマーカーにおいて、測定する・しないの判断する基準として、「薬剤の種類」>「患者の肝障害度」>「患者の余命」>「患者の年齢」の順で重要視されていた。診療科別の分析では、各マーカーを「測定する」ことが重要視される診療科の医師は、「測定する」選択を採る基準として「薬剤の種類」に重きを置いており、逆にマーカーの測定を重要視していない診療科の医師は、その「測定しない」選択をする基準として「患者の余命」に重きを置く傾向を示した。

各診療科別のHBVマーカー測定に関する総合的重要度とその要因

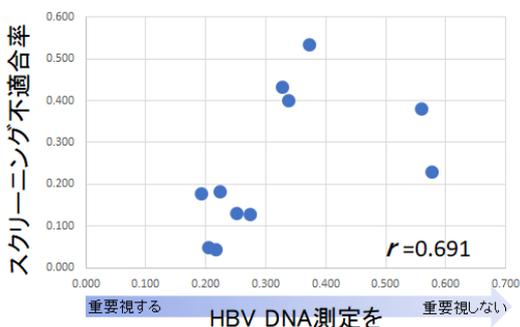


また、階層分析で各診療科ごとの HBs 抗体/HBc 抗体、および HBV DNA の測定を「重要視しない」度合いと、その科で実際に免疫抑制・化学療法剤による治療を受けている患者の HBs 抗原・HBs 抗体・HBc 抗体のいずれかが測定されていない割合（スクリーニング不適合率）が有意な正の相関を示した。

診療科毎の、階層分析による「HBs抗体/HBc抗体測定を重要視する」度合いと実際に診療している免疫抑制・化学療法患者のHBVマーカーのスクリーニング不適合率の相関

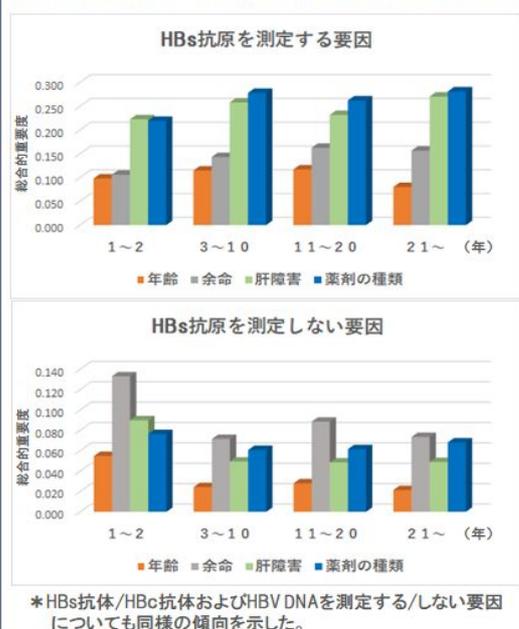


診療科毎の、階層分析による「HBV DNA測定を重要視する」度合いと実際に診療している免疫抑制・化学療法患者のHBVマーカーのスクリーニング不適合率の相関



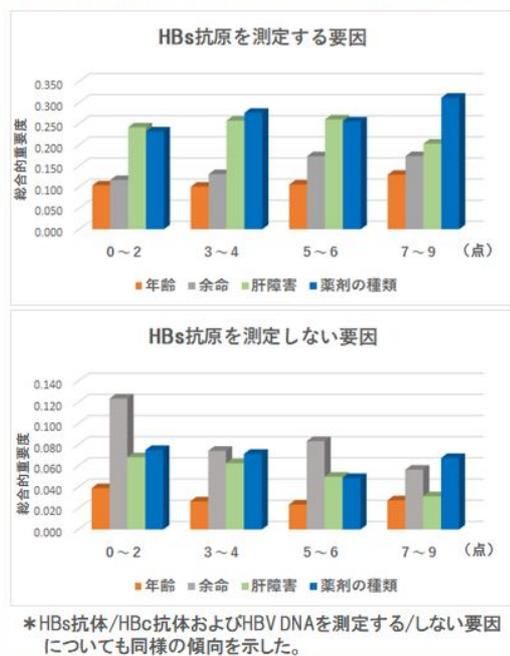
経験年数別の分析では、経験年数の最も少ない研修医群がマーカーの測定を最も重要視しておらず、その「測定しない」選択の基準として「患者の余命」を重要視する傾向を示した。

経験年数別のHBVマーカー測定に関する総合的重要度とその要因



ミニテストで最も低得点の群においても、同様の傾向を示した。

テスト得点別のHBVマーカー測定に関する総合的重要度とその要因



以上の結果より、HBV 再活性化についての知識が十分でない研修医や診療科の医師に焦点を当て、患者の背景因子が HBV 関連マーカーの測定行動に影響することを踏まえた上でガイドラインを啓蒙・周知することが、効果的な HBV 再活性化対策に必要であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 1 件)

山崎正晴、B 型肝炎ウイルス再活性化対策を通じた多職種連携について、臨床病理、査読なし、64 巻、2016 年、1085-1090

〔学会発表〕(計 3 件)

山崎正晴、B 型肝炎ウイルス再活性化対策を通じた多職種連携について、日本臨床検査医学会第 59 回近畿支部総会、2016/5/14 ~ 15、和歌山県 JA ビル（和歌山県和歌山市）

山崎正晴、院内アラートメールによる B 型肝炎再活性化対策の効果、第 63 回日本臨床検査医学会学術集会、2016/9/1 ~ 4、神戸ポートピアホテル（兵庫県神戸市）

山崎正晴、系統的エラープルーフ化プロセスを用いた B 型肝炎再活性化対策立案の試み、第 64 回日本臨床検査医学会学術集会、2017/11/16 ~ 16、国立京都国際会館（京都府京都市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

なし

6．研究組織

(1)研究代表者

山崎 正晴（YAMAZAKI Masaharu）

奈良県立医科大学・医学部・病院教授

研究者番号：60360054