

事故報告管理番号 19000065

医療事故調査報告書

-B 型肝炎再活性化による死亡例-

2019 年 7 月 29 日

愛知県がんセンター

医療事故調査委員会

目次

第1	はじめに	3
第2	当委員会の目的.....	3
第3	委員名簿	3
第4	委員会開催状況.....	3
第5	調査項目及び調査方法.....	4
第6	事故の事実経過（患者概要及び臨床経過）	4
第7	事故の原因とその背景の分析.....	5
第8	再発防止策に関する提言.....	8
第9	おわりに	9

愛知県がんセンター医療事故調査委員会報告書

第1 はじめに

この報告書は、愛知県がんセンターにて2018年12月に発覚した、化学療法を行った患者にHBV-DNAモニタリングを実施しておらずB型肝炎が再活性化した事例（以下、「本事例」という。）について、医療事故調査委員会¹（以下「当委員会」という。）を開催し、その結果を取りまとめたものである。

第2 当委員会の目的

当委員会の目的は、医療事故の原因と関連要因を明らかにし、その調査結果をもとに、さらなる医療安全のための推奨策の提言を行うことで、より安全で質の高い医療の実現に役立てることにある。決して医療従事者個人の責任追及を目的とするものではない。

第3 委員名簿

氏名	役職等	委員種別
田中 靖人	医師・名古屋市立大学病院 肝・膵臓内科 ウイルス学教授	委員長・ 外部有識者
鶴見 寿	医師・社会医療法人蘇西厚生会松波総合病院 病院長代理（血液内科） 岐阜大学医学部客員臨床系医学教授（血液内科）	外部有識者
祖父江 聡	医師・春日井市民病院 消化器内科 部長	外部有識者
松浦 美聡	看護師・名古屋第二赤十字病院 がん化学療法看護認定看護師	外部有識者
岩田 広治	医師・愛知県がんセンター 副院長兼医療安全管理部長兼乳腺科部長	内部職員

第4 委員会開催状況

第1回

開催日時 2019年3月19日（火）午後6時から午後7時20分まで

出席状況 全委員出席

第2回

開催日時 2019年7月29日（月）午後6時から午後7時まで

出席状況 全委員出席

¹ 医療事故調査委員会設置要綱に基づき設置。

第5 調査項目及び調査方法

主治医（血液・細胞療法部）に対してヒアリングを実施し、医療安全管理室長に補足発言を求めた。また、当センターにおける診療記録、ガイドライン等各種資料を収集・検証するとともに、他院における診療記録、解剖所見を取り寄せて検証し、事故に至る経過や原因を詳細に認定した。

第6 事故の事実経過（患者概要及び臨床経過）

患者は70歳、男性。病名は、濾胞性リンパ腫。グレードⅡ。病期はⅣ期。2018年2月からふくらはぎの痛みがあり、近医を受診して腹腔内腫瘍を指摘され、精査目的で前医へ紹介された。前医で行われた左鼠径リンパ節生検で濾胞性リンパ腫と診断され、その治療目的で愛知県がんセンターへ紹介となった。

当院初診日は6月11日で、このときの血液検査の結果、HBs抗原陰性、HBs抗体陰性、HBc抗体陽性のB型肝炎ウイルス既感染状態だった。

6月20日にRCHOP療法を開始。1コース目は入院で実施し、以降は外来で全6コース実施。

10月2日の外来受診時に、前回検査（9月11日）の値と比べてASTが21 U/Lから35 U/L、ALTが30 U/Lから55 U/Lへと、軽度上昇があったが、G-CSFによるものと判断して、最終コースを実施。

10月30日にはASTが18U/L、ALTが22 U/Lと正常化。

11月19日効果判定でリンパ腫については残存あるものの奏効。この際、ASTが18 U/Lから50 U/L、ALTが22 U/Lから67 U/Lと上昇が見られたが、化療後の過栄養のためと判断。

その後、12月27日に他院を受診。他院より著明な肝酵素上昇と高度黄疸あり、HBs抗原陽性との連絡をいただいて確認したところ、当院でのHBV-DNAモニタリングが実施されていなかったことが判明した。

以下、他院での経過になるが、同日の検査結果で、ASTが1077 U/L、ALTが1465 U/LとALT優位、PT 41%で急性肝炎。HBs抗原は24.509 IU/mLで陽性。B型肝炎の再活性化を疑い、TAFをすぐに開始。その後、肝庇護薬としてアデラビン、ヒシファーゲンを投与。血漿交換、CHDFも視野に入れながら治療を続け、およそ一週間程度の経過でAST、ALTに関しては4分の1程度に低下、PTについては45~60%位を推移。全身状態としては徐々に腹水が溜まり、食事量も低下していたが、意識状態は亡くなる1日前まで鮮明だった。

2019年1月15日の血液検査でWBCとCRPの上昇を認めてCTを行ったところ、左上肺、下肺などに透過性低下、スリガラス影を認め、肺炎を併発

したということで抗生剤を投与。17日には意識障害はないものの、軽度羽ばたき振戦のようなふるえがあった。徐々に呼吸状態悪化し、血圧80台、PTは57%。血漿交換、CHDFを翌日から導入予定だったが、その日の夜中0時に意識レベル低下、血圧70台。この時の採血結果がPT32%、アンモニア190 μ g/dLで急激に悪化しており、遅発性の肝不全と診断。ノルアドレナリンを投与、NIPPVで経過を見ることとなったが、徐々に呼吸状態悪化して、1月18日の8時15分に亡くなられた。

病理解剖報告書によると、解剖時、黄疸が著明で腹水が9700 ml。化学療法後の濾胞性リンパ腫の残存が見られるほか、亜広汎性肝壊死(865 g)の像があり、これは臨床的なde novo B型肝炎に一致する所見である。直接死因としては、亜広汎性肝壊死による肝不全と高度の腹水、諸臓器の循環不全からの多臓器不全と考えられている。

【経過概要】

2018年

- 6月11日 初診。
- 6月19日 外来。HBV-DNA未検出。
- 6月20日 RCHOP療法を開始。PegG-CSF併用。1コース目は入院で実施。以降は外来で全6コース実施。
- 10月2日 外来受診時にAST/ALTの軽度上昇あり。G-CSFによるものと判断。最終コースを実施。
- 10月30日 AST/ALTは正常化。
- 11月19日 効果判定でリンパ腫は奏効。AST/ALTの上昇が認められたが、化療後の過栄養のためと判断。
- 12月27日 他院を受診。著明な肝酵素上昇と高度黄疸あり。HBs抗原陽性。B型肝炎ウイルス既感染(HBc抗体陽性)であったが、HBV-DNAモニタリングが実施されていなかったことが判明。以後、他院にて入院治療。

2019年

- 1月18日 他院にて死亡確認。剖検を実施。

第7 事故の原因とその背景の分析

1 診断及び治療の適応について

病理検査の結果やカルテの内容から、診断については濾胞性リンパ腫、グレードII。非常に全身に腫瘍量の大きな腫瘍があり、胸水、腹水、骨髄浸潤もあるのでステージはIV期で問題ないことを確認した。

また、本事例の場合には、年齢が高いこと、ステージが高いこと、LDL

値及び β -2MEのいずれも異常値であることから、今回選択したRCHOP療法は世界的に見ても標準治療であり、その選択にも問題はないと考えられる。

予後については、FLIPI²、リツキシマブが出てきてからのFLIPI²³のいずれの基準に照らし合わせてもハイリスクグループに入り、これまでの報告によると5年生存率は50%程度だが、本事例の胸水、腹水、巨大腫瘍の程度を考えると、もう少し厳しいと思われる。ただし、濾胞性リンパ腫は直ちに生命予後に重大な影響をもたらすものではないため、少なくとも2年以内に生命予後に影響するようなことはなかったと思われる。

2 死亡に至る経過とHBV-DNAモニタリングについて

11月19日の検査結果をみると、若干肝機能障害があるが、全身状態に問題はない。その後、他院を受診された12月27日の検査結果をみるとASTが1077 U/L、ALTが1465 U/LとALT優位、PT 41%で急性肝炎の診断。B型肝炎の再活性化を疑って核酸アナログ（TAF）をすぐに開始し、肝庇護薬としてアデラビン及びヒシファーゲンを投与、血漿交換やCHDFも視野に入れて適切な治療が行われていたが、肺炎の併発を契機に悪化して遅発性の肝不全に至り、1月18日の8時15分に亡くなっている。これらの経過及び剖検の結果を確認しても、患者はB型肝炎の再活性化による肝不全、多臓器不全により死亡したものと考えられる。

ガイドラインによると、本事例におけるR-CHOP療法のような化学療法を行う場合には、B型肝炎の再活性化のリスクに応じて、1ヶ月に1回の頻度で定期的に、治療後1年以内は継続的に、HBV-DNAの検査を行い（HBV-DNAモニタリング）、HBV-DNAが陽性化した段階で核酸アナログを投与するといった治療介入を行うこととされている。

愛知県がんセンターでは、初回の検査が行われているか否かについて、薬剤部及び化学療法センターで確認を行う仕組みがあるものの、2回目以降の検査については主治医まかせとなっており、まれに検査が漏れてしまうといったヒューマンエラーを予防する仕組みがなかったため、結果として、本事例では2回目以降の1ヶ月に1回のHBV-DNA検査が全く実施されていなかったものであり、もし仮に、ガイドラインの示すとおり1ヶ月に

² 濾胞性リンパ腫国際予後指標 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) Solal-Céligny P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004 ; 104 (5) : 1258-65. (3iA)

³ Federico M, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2 : a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol. 2009 ; 27 (27) : 4555-62. (3iDiii)

1回のHBV-DNA検査が実施されていれば、HBV-DNAが陽性化した段階で核酸アナログを投与することで再活性化を抑え、まず間違いなくこのような経過による死亡という結果を回避できたと推察される⁴。これまでの報告からHBV-DNAが陽性化してから約3ヶ月後以降に肝障害がおこる場合が多く、しかも肝障害が起こってからでは手遅れになるケースが多い。

3 10月2日時点のAST/ALTの軽度上昇に対する判断について

この時点でASTが21 U/Lから35 U/L、ALTが30 U/Lから55 U/Lに上昇しているが、この程度の上昇値であれば、薬剤性など様々な要因が考えられるため原因の特定は困難であり、また、この値の推移だけをもって精密検査を行うことは通常考えにくく、経過を見ることも考えられる。

そのため、ASTやALTの値を見るよりも、HBV-DNAそのものの検査値を見る必要があるところ、実際には検査がされていないため予測にすぎないが、他院に運ばれてから検査されたHBV-DNAの値が4.9 LogIU/mLであることからすると、この時点で値のピークは過ぎており、細胞が壊れた状態でHBV-DNAが既に下がってきている可能性も考えられる。したがって、10月2日の時点でHBV-DNAが陽性化していた可能性は十分に考えられ、この時点で核酸アナログが投与されていれば肝機能障害は起こらず、B型肝炎の再活性化による死亡には至らなかったのではないかと予測される。

4 11月19日時点のAST/ALTの上昇に対する判断について

HBV-DNAの検査結果を除外すれば、可能性として過栄養による脂肪肝あるいは薬剤性によるAST/ALTの上昇も候補の一つになるが、後方視的な検討、特に12月27日の検査結果を鑑みると、この時点の上昇は、B型肝炎の再活性化による肝障害と考えられる。

ただし、10月2日の時点でHBV-DNAが陽性化しており、仮に11月19日あるいは12月初旬にHBV-DNAのピークを迎えていたと考えた場合、この時点で核酸アナログを投与していたとしても、救命できなかった可能性もある。

5 説明と同意について

本件においては、複数の治療法を示して化学療法に関する説明が行われ

⁴ 日本の試験で、4週から6週の間隔でHBV-DNA検査（カットオフ1.8 log copies/mL）を行い、陽性化した時点で核酸アナログ（エンテカビル）を使うと全例肝障害は起こっていないとの報告がある。また、台湾の試験で、4週から6週の間隔でHBV-DNA検査（カットオフ3.0 log copies/mL）を行い、ベースラインから10倍以上の上昇で再活性化とした場合、6.7%にHBV関連の肝障害が起こっているが、死亡例はないとの報告がある。

ており、副作用としてのB型肝炎の再活性化についても、説明・同意書への一応の記載はなされている。

一方で、モニタリングに関する事項については説明・同意書に記載されていないが、研究目的で記載している病院があるものの、B型肝炎の再活性化については、適切な検査と治療介入で重篤な結果を回避できる可能性が高いことからすれば、通常の実臨床にあたって、モニタリングの実施やその評価に関する事項まで説明・同意書に記載すべきとまでは言えないものと考えられる。

しかし、特に既往歴や血液検査の結果に鑑みてB型肝炎の再活性化のリスクの高い症例に関しては、今回のような死亡の可能性もあることから、別途主治医から当該患者に応じた再活性化のリスクと、予防するための定期的な血液検査（HBV-DNA モニタリング）についても口頭説明を行い、カルテに記載することが望ましい。

第8 再発防止策に関する提言

1 HBV-DNA モニタリングの実施にかかるシステムの構築について

検査が未実施の場合、3ヶ月ごとに電子カルテ上にアラートがでるシステムや、そのアラートボタンをクリックすると検査オーダーに飛ぶ（誘導する）システムを使用している病院も多数あるので、検査のオーダー漏れを防ぐため、それらのシステムの導入を検討されたい。

また、アラートシステムだけでは確認が漏れる可能性があり、検査結果が陽性だった場合には注意喚起することも重要である。他病院では、主治医だけでなく専門の医師を含めた複数でモニタリングの実施状況をチェックする体制や、検査結果が陽性だった場合には複数部署から院内電話やメールで直接連絡する仕組み、化学療法の予約患者の検査結果を一覧にして、前日に医師、看護師が目を通し、モニタリングができていない場合には主治医に連絡する仕組みを作っているところもある。それらの取り組みを参考に、B型肝炎の再活性化を起こさないため、主治医だけでなく複数の部署の職員が、病院のチームとしてモニタリングの実施状況を確認する体制を構築されたい。

2 職員に対する周知について

本事例については、全職員に回覧される医療安全たよりや、管理会議、診療部長会、医療安全管理委員会等の各種会議にて周知されているところだが、職員の入れ替わりもあるため、B型肝炎の再活性化及びその予防策について、より一層の周知、啓発に努められたい。

第9 おわりに

当委員会は、本事例について原因及び背景要因の分析と再発防止策に関する提言を行った。遺族に対して本報告書の内容について十分な説明を行うとともに、今後は、上記の提言をもとに、病院として具体的な再発防止策を策定、実行し、その効果を検証し、さらなる改善を加え、医療事故防止に向けて継続的に取り組まれない。