

## グロブリン製剤点滴開始直後の急死例

キーワード：グロベニンⅠ、アナフィラキシー、悪性リンパ腫、糖尿病性ニューロパチー

### 1. 事例の概要

70歳代 男性

以前より、本態性振戦、気管支喘息、糖尿病等の既往があった。死亡の約4カ月前から下肢の運動・知覚障害が出現し、死亡の3カ月前に整形外科受診した。その後他院神経内科を経由し、精密検査目的で死亡の10日前に当該病院へ入院した。種々の検査でも原因は不明であったが、死亡4日前には、本人から疼痛が強く、何とかして欲しいとの訴えがあった。診断的治療目的で死亡前日12:20看護師により病室内においてグロベニンⅠの点滴を開始、3滴を滴下した直後、喘鳴と全身発赤が出現し、血圧測定不可となり四肢チアノーゼが出現し、直ちに心肺蘇生を実施したものの、死亡当日0:40死亡が確認された。

### 2. 結論

#### 1) 経過

死亡の約4カ月前から右下肢の運動障害等の症状が出現。死亡の3カ月前に近医整形外科を受診し、A病院整形外科を紹介された。胸椎、腰椎核磁気共鳴画像法(MRI)検査等によっても診断がつかず死亡の2.5カ月前、A病院神経内科を受診した。A病院神経内科受診時、2カ月で10kg程度の体重減少を認めたという。A病院での診察の結果、末梢神経障害が疑われ、末梢神経原発の悪性リンパ腫や血管炎などの鑑別が必要と診断され、精密検査目的でB病院へ紹介された。B病院外来での検査ではヘモグロビンA1cが7.2%と高値であったが、それ以外に明らかな異常を認めず、死亡の10日前精密検査目的でB病院に入院した。入院時、右臀部から右下肢にかけての感覚異常や疼痛が著明であったが、入院まで試した種々の内服薬、神経ブロックは無効であった。死亡9日前に施行した骨盤～下肢のオムニスキャン造影MRIでは、右仙骨神経叢～坐骨神経叢に淡い増強効果を、下肢伸筋群の萎縮と変性を認めた。死亡8日前、腰椎穿刺を実施し髄液細胞診を行ったが異型細胞は検出されなかった。死亡7日前、胸腹部コンピューター断層撮影(X線CT)検査を実施、肺病変は認めなかったが肝臓に病変を認めた。種々の検査から、鑑別診断の1番として近位部糖尿病性ニューロパチー、2番として傍腫瘍性神経症候群が疑われた。死亡4日前には、本人から疼痛が強く何とかして欲しいとの訴えがあり、死亡3日前には、グロブリン製剤使用に対する本人の同意書を取った。死亡2日前には右腓腹神経生検を実施。死亡前日の午前中、腹部超音波検査を実施、肝臓病変は肝血管腫の疑いと報告があった。同日12:20看護師により病室内においてグロベニンⅠの点滴を開始、3滴を滴下した直後、喘鳴と全身発赤が出現し、血圧測定不可となり四肢チアノーゼが出現し、メプチンを吸入したが改善せず、呼名に反応しなくなったため薬剤による重症アナフィラキシーショックと考え、1)投与薬剤の中止が行われ、2)気管支拡張薬吸入、3)酸素吸入、4)心臓マッサージ、5)ハイドロコートン経静脈投与等の順で救命処置を実施した。死亡11時間前にはPCPSを導入したものの蘇生には至らず死亡が確認された。

#### 2) 解剖結果

下肢の筋肉は、左は赤褐色、右は蒼白。右筋肉線維は萎縮し核の変性を伴う。神経線維内および結合組織内に、核小体の明瞭化及び核縁の肥厚および病的核分裂像を伴う腫瘍細胞がびまん性に浸潤する。この腫瘍細胞は比較的大型であり、免疫組織化学ではCD20陽性、CD79a陽性、CD3陰性であり、B細胞性の形質を有する。悪性リンパ腫であり、亜型としてはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。骨盤内を走行する坐骨神経に浸潤を認め、骨盤外では細胞浸潤を認めない。特に腫大したリンパ節は認めず、顕微鏡的にもリンパ節病変は認めなかった。

脳1293g。全域にクモ膜の線維性肥厚を認める。出血や梗塞を思わせる所見を認めない。肉眼病変を認めないが、組織学(顕微鏡)的には基底核に血管周囲性の小円形細胞浸潤が散在する。免疫組織化学ではCD20陽性、CD79a陽性、CD3陰性であり、B細胞性の形質を有する。プレパラート上での直径が約0.5mmの微細な悪性リンパ腫浸潤巣と考える。

肝臓987g。黄褐色でびまん性に線維化を認める。右葉外表近くには直径約2cmの腫瘍を認める。組織学(顕微鏡)的には肝細胞癌と考える。

解剖からは直接死因となる病変は確認できなかった。

#### 3) 死因

免疫グロブリン静脈注射に基づくアナフィラキシーショック

#### 4) 医学的評価

##### (1) 診断について

本事例は、A 病院から B 病院へ精密検査加療目的で紹介されたケースで、紹介医からの診療情報提供書には、「末梢神経原発の悪性リンパ腫」などの悪性腫瘍による神経障害が重要な鑑別疾患として記載されている。一般的には、悪性腫瘍を疑った場合の検査として血液検査および X 線 CT や MRI といった一般的な画像検査のほか、ガリウムシンチグラフィ、陽電子断層撮影、脳脊髄液細胞診検査、局所の生検などがある。A 転院後のカルテ記載を見る限り、髄液細胞診の方法、ガリウムシンチグラフィの優先的施行、PET-CT 施行が考慮されたのか不明である。MRI で右腰部神経叢が高信号かつ淡く造影されていたことから神経リンパ腫症 (neurolymphomatosis) を否定する事はできなかったと考える。この時点でより生命予後に影響を及ぼす可能性が高い悪性疾患を鑑別するため、ガリウムシンチまたは PET/CT を優先するという選択肢も考えられる。本事例において、悪性腫瘍の精査が不十分なまま、「糖尿病性ニューロパチー」を強く疑い、診断的治療として免疫グロブリン静脈注射を行ったことは標準的治療とは言えない。ただ、末梢神経原発リンパ腫では、一般的なリンパ腫に比べ診断は困難なことも多く、ガリウムシンチグラフィでは検出できない例も報告されている。

##### (2) 治療にあたってグロブリン製剤を使用したことの妥当性

日常臨床において、あらゆる手を尽くしても原因が究明できない場合や、原因が判明するまで待っているのは神経学的後遺症が残ったり、命に関わる事態に発展することがある程度予測でき、投薬を行うことが診断の確定に少しでも寄与することが予測できる場合において、診断的治療として免疫治療を行うことはありえる。また免疫性ニューロパチーが強く疑われ、生検など診断的検査が終了し結果を待っているときなどに、結果の判明を待たずにグロブリン製剤の投与をすることもまれではない。しかしながら、リンパ腫が鑑別に上がっている場合は検査結果に修飾を与えてしまい、その結果、診断の遅れを招くため、原因検索が不十分な段階での上記のような診断的治療は差し控えるのが一般的かと思われる。本例では検索が十分なされた後での診断的治療と言いはし難い。一般的には、リンパ腫が鑑別に上がっていても、十分に検査を進めた後であれば、診断がつかないあるいは結果待ちの状態、待機しているのは予後の悪化が予測され、投与にて改善が期待できる場合において、診断的治療としての免疫グロブリン静脈注射は容認される場合もあると思われる。

なお、「糖尿病性ニューロパチー」のうち糖尿病性近位ニューロパチーに対して免疫グロブリン静脈注射を行うこと自体には、信頼度の高い臨床研究がなされていないため、学会レベルで推奨されてはいるわけではないが、有効例の報告が多数あり、現在の医学水準では妥当性があると思われる。

神経疾患に対する免疫グロブリン静脈注射で重篤な合併症が起こる頻度は多くはなく、安全に使用できる薬剤とみなされている。

##### (3) 少量のグロベニン I 投与でもアナフィラキシーショックを起こしうるか

記録上、グロベニン I 点滴セット接続後 3 滴の滴下を確認した時点で患者にアナフィラキシーショック様の症状が出現した。非常に少量ではあるが、ハチ毒でもショックが認められるように、ショックの元となる物質は極めて少量でもアナフィラキシーショックは起こりうる。

入院注射指示箋に記載されたグロベニン I 注射の指示内容は、薬剤添付文書に記載された投与速度よりも明らかに速い。ただし、本事例の場合投与量が極少量でのアナフィラキシーショック発症であり、その速度超過自体が発症の誘因とは考えにくい。

##### (4) アナフィラキシーショックの予見は可能だったか

少量でもショック状態を引き起こす可能性があることより、少量投与による安全性確認は困難とされる。以前にはアナフィラキシーショックを起こす可能性のある抗生物質等の薬剤は使用前に皮膚でアレルギー反応のテストを行っていたが、必ずしも予見できないことより最近では行われていない。また、グロベニン I 等の特定生物由来製品の場合、通常診療では以前からテストは行われていなかった。

グロベニン I 等のグロブリン製剤では IgA 欠損症の患者においては過敏反応を起こすおそれがあるものの、本事例の場合、事前に IgA は測定され、正常値であることが確認されていた。喘息治療中の患者に対しては、アレルギー反応を起こしやすい抗菌薬などの薬剤を投与する場合には慎重に行うべきであるが、グロベニン I に関しては必ずしもアレルギー反応の引き起こされる可能性の高い薬剤とも言えず、その点からも投与によるアナフィラキシーショックを予見することは不可能であったと考えられる。

(5) 急変時の対応について

12時20分、グロベニンI3滴滴下後喘息症状から始まり、12時30分には脈拍触知不可になった。薬剤による重症アナフィラキシーショックとして特徴的な、急速な症状推移であり、副腎皮質ホルモン薬をはじめとして種々の薬品が投与されたが、反応性に乏しく、非常に重い状態だったと言える。

本事例の対応としては、1) 投与薬剤の中止が行われ、2) 気管支拡張薬吸入、3) 酸素吸入、4) 心臓マッサージ、5) ハイドロコトロン経静脈投与、と続いた。アナフィラキシーショックと考えられた場合の第一選択薬は、アドレナリン筋注（あるいは緩徐に静脈内投与、あるいは皮下注）である。しかし、本事例ではやや遅い対応になっていた（12:20発症、12:351回目の投与）。経過を見る限り、医師到着時12:21に即アドレナリン筋注が行われたからとしても、救命できないほど激しいショックであった可能性が高いが、対応に関しては議論の余地がある。

3. 再発防止への提言

1) 問題症例、非典型的症例においては、鑑別診断をしっかりとあげて検査治療計画を立てること、カンファレンスなどを通じて多くのスタッフでその検討を重ねることが重要である。

2) 治療に関する検討の結果はカルテに記載すること、カルテに所見等を記載した場合には記載者は必ず署名すること、医学的に有効性が報告されている治療法であっても保険適用外使用である場合はより慎重な対応（使用の適否、本人および家族への説明と同意）が望まれる。

3) アナフィラキシーショック発症後、担当医師が呼ばれ、さらに「ハリーコール（緊急招集）」が行われ、多くの人員を早急に確保したことは院内発生の急変時の対応として評価できるものであった。しかし、その救急処置の内容に関しては、第一選択薬として有用なアドレナリン投与（筋注、あるいは緩徐に静脈内投与、あるいは皮下注）がやや遅い対応になっていたことは改善すべき対応であり、医療従事者への院内研修会等でのアナフィラキシーショックに対する緊急時対応の周知が必要と考えられる（「重篤副作用疾患別対応マニュアル」平成20年3月厚生労働省）。

なお、地域評価委員会において、アナフィラキシーショックが疑われる場合は原因となった可能性のある薬物の投与を中止することが重要であり、ハイドロコトロンをグロベニンIと同じ留置針から投与したことは投与を中止した事にはならないとの意見も出たが、点滴ルートが他になく、新たな点滴ルートを確保する時間的余裕もない場合は、可能な限り血液を逆流させるなど、原因となった可能性のある薬物の体内へのそれ以上の投与を防止する配慮をしつつ、同じ留置針から治療薬を投与するのやむを得ないとの意見もあった。

4) また、入院注射指示箋に記載されたグロベニンI5gの投与速度は明らかに推奨投与速度よりも速かった。用法用量に沿った投薬の実施の徹底が望まれる。

5) 本件のような急激な変化があった事例を医療関連死モデル事業で調査することをご家族に説明され、同意を得られたことは評価されるべきと考える。

(参 考)

○地域評価委員会委員（8名）

|               |            |
|---------------|------------|
| 評価委員長         | 日本神経学会     |
| 臨床評価医         | 日本アレルギー学会  |
| 解剖担当医         | 日本病理学会     |
| 解剖担当医 / 総合調整医 | 日本法医学会     |
| 臨床立会医         | 日本神経学会     |
| 法律関係者         | 都道府県弁護士会   |
| 法律関係者         | 都道府県弁護士会   |
| 調整看護師         | モデル事業地域事務局 |

○評価の経緯

地域評価委員会を2回開催し、その他適宜意見交換を行った。