

アナフィラキシーショック 11 カ月後に急性白血病で死亡した事例

キーワード：アナフィラキシーショック、低酸素脳症、 β ラクタム系抗菌薬、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病

1. 事例の概要

60 歳代 女性

患者は蜂窩織炎に対する抗菌薬の点滴静注開始直後にアナフィラキシーショックから心停止に至って低酸素脳症となった。蘇生後の経過中に骨髄異形成症候群から急性骨髄性白血病を発症したが、積極的な治療は行えずにアナフィラキシーショック発症の約 11 カ月後に死亡した。

2. 結論

1) 経過

患者は蜂窩織炎のため整形外科を初診した。問診票の副作用欄に「CCL 全身まっ赤」(CCL:セファクロル、セフェム系内服抗菌薬)と記入したが、これに気付かれることなく外来診療において、抗菌薬セファゾリンが点滴投与された。投与開始直後に重篤なアナフィラキシーショックが起こって心停止となり低酸素脳症に至った。

入院 95 日目、白血球および血小板減少が持続するために骨髄穿刺検査を行った結果、染色体異常を認めて骨髄異形成症候群と診断された。入院 175 日目には、白血球数が 3 万台まで増加し白血病細胞の割合の増加から急性骨髄性白血病と診断された。意識障害を伴う寝たきりの状態であったために白血病に対する積極的な化学療法は行えず、輸血や抗菌薬投与などの対症療法に限定せざるを得なかった。入院 279 日目、胸腹 CT で左胸水と左肺下葉の無気肺とともに、脾腫が認められ白血病細胞の浸潤によると考えられた。その後、更に病状は進行し、赤血球輸血、血小板輸血を毎日行っても貧血および血小板減少が改善しなくなり、また左胸水、左無気肺に加えて右肺炎が進行した。徐々に尿量が減少し、腎不全に至り入院 343 日目に死亡された。

2) 解剖結果

骨髄は、肉眼的には白色-肌色調で細胞成分が多くどろどろし、組織学的には myeloperoxidase 陽性の幼若な白血病細胞の広範な浸潤が認められた。白血病細胞は全身諸臓器に浸潤し、特に脾臓は高度に腫大していた。

左肺は胸腔内出血によって完全に虚脱し、右肺にも肺うっ血・水腫・出血・巣状肺炎が認められた。肺胞内、臓側および壁側胸膜を含む両肺全体に白血病細胞が浸潤し毛細血管内での停滞も認められ、これらに気管支内の喀痰貯留が加わったことによる呼吸不全が直接死因であると考えられる。

脳には空胞状変性、gliosis などの低酸素脳症に合致する虚血性変化が認められた。

3) 死因

骨髄異形成症候群から移行した急性骨髄性白血病が原死因で、その全身への浸潤と正常造血の抑制に伴う肺炎、胸腔内出血で最終的に呼吸不全となり死亡されたと考えられる。

4) 医学的評価

(1) 抗菌薬に対する副作用歴の把握と抗菌薬の選択

初診時の問診票では、「薬や注射で副作用が出たことがありますか?」の問いに対して、「ある」「薬品: CCL 症状: 全身まっ赤」と記載がありセファクロルに対する即時型アレルギーの既往が疑われるが、この記入内容に気付かれることなく外来診療において抗菌薬セファゾリンが点滴投与されて重篤なアナフィラキシーショックが起こっている。セファクロルで全身発赤を起こした既往歴から、一般的にセフェム系の抗菌薬の使用は避けるべきであったと考えられる。この一般原則に外れるのはセフェム系抗菌薬以外ではどうしても効果が得られないと予想される場合のみで、このような場合には投与にあたって極めて慎重な経過観察が必要であり、外来での日常診療の一部としては投与しないことが一般的であると考えられる。

ただしセファゾリンはセフェム系の中でもアナフィラキシーを起こす可能性は特に低いと報告されており、またアレルギー専門医の間では、一般的にセファクロルによりアレルギー反応を生じた患者の多くはセファクロル単独のアレルギーであり他のセフェム系やペニシリン系抗菌薬は使用可能ということが知られている。従って本例においてセファゾリンによってここまでの重篤なアレルギー反応が起こることを予測することは大変難しかったと考えられる。

(2) アナフィラキシーショックの治療

セファゾリンの点滴静注を開始数秒後という早期にアナフィラキシーショックが出現したこと

から重篤化する危険が極めて高かったと考えられる。患者より体調不良の訴えがあり、その場の看護師は抗菌薬点滴を停止、他のスタッフをすぐに呼び集めて対応に当たった行動は妥当であったが、アナフィラキシーの重篤化が急速に進行するという不幸な経過をたどった。アドレナリン投与はアナフィラキシー発症の14分後に行われたが、これをもう少し早く投与できなかったかが反省点である。

(3) 骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病のアナフィラキシーショックとの関連

入院3カ月後に骨髄検査で染色体異常を認めて診断された骨髄異形成症候群は、アナフィラキシーショックの時点ですでに存在していた可能性が高い。その根拠としては前医での血液検査結果ですでに血小板減少とごく軽度の貧血が認められていたこと、初診時に蜂窩織炎があつてCRPが3.05 mg/dLまで上昇しており、通常は白血球数が増える状況であるにもかかわらず白血球数は4800/ μ Lと少なくとも上昇はしておらず血小板数も9.5万/ μ Lと明らかに低値であったことがあげられる。

骨髄異形成症候群から急性骨髄性白血病への移行にアナフィラキシーショックおよび低酸素脳症が関連したかに関しては明確に回答できるだけのデータは存在しないが、少なくともこのような関連はこれまで報告されておらず、アナフィラキシーショックが白血病化を早めたとは考え難い。

なお、アナフィラキシーショックに続発した低酸素脳症は骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病の治療に対して影響を及ぼしたと考えられる。低酸素脳症によって意識障害を伴う寝たきりの状態であったために白血病に対する積極的な化学療法を行うことは利益よりも損失が多いと考えられ、輸血や抗菌薬投与などの対症療法に限定せざるを得なかった。これは全身状態の悪い場合の白血病の治療方針として一般的であり適切な判断であったと考えられる。

3. 再発防止への提言

本事例の発端となったセファゾリンによると考えられるアナフィラキシーショックは、診察前に患者さんが記載していた問診表での「副作用 薬品：CCL 症状：全身まっ赤」の記述に対して何らかの対応がなされていれば回避できた可能性があると考えられる。本事例においては医師以外に二人の病院職員が問診表に関わっていたとされる。しかし、この二人は単純なメッセージャーとしての役割しか果たしておらず、この時に一人でもその内容について問題意識を持って医師や患者にコメントしていれば、その結果は違っていた可能性がある。医療安全の観点、医師の負担を軽減する意味からも診察前に医師のみでなく、看護師・薬剤師などの医療スタッフが問診表をチェックし、患者や医師にコメントするようなシステムを取り入れるべきではないかと考える。特に薬剤師は薬物に関する専門家であり薬の相互作用、個人の薬への反応の特異性などに関する知識は豊富であるので、今後わが国全体の方向性として薬物アレルギーの既往、過去および現在における使用薬剤の把握、さらには後述する患者への薬物説明、薬物アレルギー体質に関する説明などに病院薬剤師が積極的に関与するシステムを構築することを提言したい。

また、本事例において患者が所持していた「お薬手帳」にもアレルギーに関する同様の記載があつたにもかかわらず、医療者側に提出されていなかったことを考え合わせると、患者に向けた「お薬手帳」の利用方法に関する教育指導が不十分であるという我が国の現状の問題点も考えられる。「お薬手帳」という安全管理システムの意義、有用性に関して医療者全体が再認識すると共に、特にこの点に関する患者教育について薬剤師の積極的な参加を提言したい。また「お薬手帳」に限らず副作用情報を如何にして診療に反映させるかは重要であり、病院として問診票の項目立ての再検討、漏れなく把握するためのシステム作りが殊に重要である。

いずれにせよ最終的な処方、投薬の指示は医師が行っており、少なくとも抗菌剤投与前にアレルギーの有無に関する問診、アレルギー歴の問診票の確認の絶対的な必要性に関して再確認することが必要と考えられる。我が国の一般的な整形外科外来の診療の現状を考慮すると、簡単なことではないかもしれないが本事例のように生命にかかわる事態につながる可能性があることを考えると問診およびアレルギー歴の問診票の確認の結果をカルテに記載する習慣をつけることが必要と思われる。このような習慣があれば、カルテに記載する前に必ず問診を行うことになる。この点に関しては整形外科に限らず医学部学生教育および研修医教育のレベルで徹底すべきと思われる。各医学分野の専門医の更新において必要な講演などにおいても薬物アレルギーや内服状態の把握が必要不可欠であることを繰り返し再教育すべきである。

アナフィラキシーを発症した場合には速やかに診断を下して第一選択薬であるアドレナリン投与を行うことが大切である。医師、看護師、薬剤師、さらに問診票などに接する可能性のある事務員を含めた職員に対して具体的な事例に即して30分から1時間程度の講演を行って薬物投与後には常にアナフィラキシーショックが起こる可能性のあることへの注意を喚起し、またその診断、アドレナリンの速やかな投与を中心とする早期対応の方法に習熟させるべきである。

また学生、研修医教育においてアナフィラキシーという稀な病態が実際にどのように起こるのか、そしてアナフィラキシーを疑えばアドレナリンをまず投与することを教育していく必要がある。更に、医療関係者のみならず我が国全体でアナフィラキシーショックの恐ろしさ、薬物アレルギーの把握の必要性などに関しての患者教育を行い、国民全体の意識を高めていくことが望まれる。

(参 考)

○地域評価委員会委員（14名）

評価委員長	日本内科学会
臨床評価医（主）	日本アレルギー学会
臨床評価医（副）	日本血液学会
解剖執刀医	日本病理学会
解剖担当医	日本法医学会
臨床立会医	日本血液学会
臨床医	日本感染症学会
薬剤師	日本医療薬学会
法律関係者	弁護士
法律関係者	弁護士
総合調整医	日本外科学会
総合調整医	日本救急医学会
総合調整医	日本外科学会
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、その後において適宜、電子媒体にて意見交換を行った。