

経皮的肝動脈化学塞栓術施行 15 時間後、腹腔内出血で死亡した事例

キーワード：肝細胞癌、DEB-TACE、DC ビーズ、肝癌破裂、腹腔内出血

1. 事例の概要

70 歳代 女性

肝細胞癌の診断にて DC ビーズによる経皮肝動脈化学塞栓療法 (DEB-TACE) 施行。術後、嘔気・腹痛が持続していた為、治療 6 時間後に腹部エコー実施。エコー上出血を疑う所見なし。バイタルサインは安定しており鎮痛剤で対応、治療 9 時間後には腹痛は軽減していた。治療 15 時間後、循環監視モニターのアラームあり、訪室したところ心肺停止。蘇生施行するが奏効なく死亡。

2. 結論

1) 経過

自己免疫性肝炎で他院通院していたが、当該病院での治療を希望し、3 年前から当該病院消化器内科へ通院。自己免疫性肝炎の精査目的にて死亡 27 日前に肝臓造影 MRI、死亡 20 日前に肝生検施行。肝臓造影 MRI にて肝 S8 亜区域、長径 38 mm、単発の肝細胞癌と診断。死亡 21 日前、本人へ肝腫瘍、死亡 20 日前、治療 (経皮的肝動脈化学塞栓術) について説明する。死亡 5 日前、消化器内科・放射線科 (治療担当科) でカンファレンスを行い DEB-TACE を行う方針となった。死亡 2 日前に入院、DEB-TACE を行う旨本人に説明し、本人が承諾書に署名。死亡 1 日前、放射線科にて DEB-TACE 施行。治療所要時間は 53 分。治療終了後から嘔気・嘔吐および腹痛を訴え、制吐剤・鎮痛剤を数回使用。嘔気は軽減するが、右腹痛持続。治療 6 時間後、腹部エコー施行するが出血を疑う所見はなかった。鎮痛剤使用し、治療 9 時間後には腹痛は軽減。入眠し始め、バイタルも安定していた。治療約 15 時間後、循環監視モニターのアラームにて急変発見。意識消失、血圧測定不能となっていた。当直医師により蘇生術施行するが、奏効なく死亡。

2) 解剖結果

【主病変】

#1 肝細胞癌 (肝動脈化学塞栓療法 [DC ビーズ: エピルピシン 100 mg 含浸] 施行後 15 時間) 右葉 S8 (肝被膜直下)、単発、40×35 mm、多結節融合型、1/4 は viable、3/4 は変性壊死状態で出血を伴う。

肝被膜から突出する如く腫瘍が存在し、その腫瘍表面に 3.3×1.2 cm の辺縁不整な亀裂あり、肝被膜同部位から腹腔内へ破綻状態。

#2 腹腔内出血 (1250 mL、凝血塊 500 g を含む)

①心臓内血液 16 mL

②皮膚蒼白、諸臓器貧血様変化

③急性尿細管壊死 (左 150 g ; 右 120 g)

④びまん性肺泡障害 (ごく初期) (左 350 g ; 右 550 g)

【副病変】

#1 自己免疫性肝炎 (A 2/F 3) (肝 950 g)

3) 死因

肝細胞癌破裂に伴う腹腔内出血による出血性ショックと判断した。

4) 医学的評価

(1) 診断と診療行為の選択について

本患者は、入院前の EOB 造影腹部 MRI で肝細胞癌 (肝 S8 区域、長径 38 mm、単発) と診断された。病変の部位、大きさ、個数、画像所見に加えて、意識清明であり腹水はなく、肝予備能は良好 (Child-Pugh A) であった為、TACE を行う方針としていた。事前に行われた消化器内科、治療を担当する放射線科との腹部血管造影カンファレンスにて、この病変に対して DEB-TACE を行うことが確認されていた。患者はパーキンソン病で加療中であり年齢や肝硬変であることを考慮し、DEB-TACE を選択したことは、局限性の肝癌におけるこの治療法の安全性は極めて高いため、標準的で適切な治療方針であり妥当であったと思われる。

日本では、肝癌に対する TACE は、以前よりリピオドール、抗癌剤の懸濁液とゼラチンを用いる conventional TACE (cTACE) が用いられてきた。最近になって、欧州の文献で DEB-TACE が cTACE と比べて、有効性は同等で副作用がより少ないことが報告された。これを受けて塞栓用ビーズの 1 つである DC ビーズが、2014 年 2 月に日本で保険適用となった。

DC ビーズを用いた DEB-TACE は、全国の肝癌治療専門施設において急速に普及しており、2015 年 1 月 31 日現在、全国で推計約 7000 例の使用経験があった。但し、つい最近になって、本

治療法において肝癌破裂を来す症例が報告されている。2015年5月に本事例を含む5例の肝癌破裂が製造販売元製薬会社に報告されており、うち4例は重症で、その内3例は死亡していた。これら3例の死亡症例はいずれも被膜直下に位置する肝細胞癌の症例で、DEB-TACE後24時間以内に肝癌破裂が起こっていた。

被膜直下に位置する肝癌では、そもそも自然経過での肝癌破裂がしばしば認められる。cTACE（もしくは抗癌剤を用いない肝動脈塞栓術（TAE））は、そもそもこのような肝癌破裂に対する緊急止血や予防のための有効な治療法の1つとして行われてきた。これとは対照的に、本症例を含めた複数例において、DCビーズを用いたDEB-TACE施行後に肝癌破裂が引き起こされたとの報告がなされ、このことは肝癌に携わる専門医にとってリスクのある重要な問題として認識されつつあるのが現状である。

しかしながら、本事例に関して言えば、欧州の大規模臨床試験にて、本治療法での肝癌破裂が1例も報告されていないこと、また日本においても発症頻度自体は少ないこと、さらに本患者の治療時点において、このような知見が全く得られていなかったことを考え合わせると、本患者の肝癌破裂は予測不可能であったと考える。

以上のことより、本患者における診断と診療行為の選択は適切であった。

（2）治療手技について

放射線科医師によりDEB-TACEが施行された。まず経動脈性門脈造影下CT（CT-AP）、固有肝動脈造影下CT（CT-A）を行い、肝細胞癌が単発、多血性で肝動脈A8より供血を受けていることを確認した後に、肝動脈A8よりエピルビシンを含浸させたDCビーズが注入された。ビーズの粒子サイズの選択は適正であり、またビーズ注入の際はカテーテルの逸脱やビーズの逆流がないことに細心の注意が払われていた。

治療を施行した放射線科医師は、日本インターベンショナルラジオロジー学会専門医であり、17年間で約4000例のTACEの治療経験を有していた。加えてDEB-TACEに関しても、本事例までに25例の治療実績があり、十分な経験を有していた。

調査委員会の中で、DCビーズの注入速度が速いのではないかと議論もあったが、そのことが肝癌破裂につながったとは考えられなかった。また、解剖所見からもカテーテルが肝外に穿通した可能性はないと判断された。

従って、本患者になされた一連の治療手技は適切に行われたと結論づけられた。

（3）患者の病態変化に対する病状診断を含む患者管理について

TACE後は確かに右腹部痛の訴えが強かったが、バイタルサインは保たれており尿量も十分（1500 mL/11時間）であった。また、合併症を念頭に置き観察しており、治療6時間後の腹部エコーで異常を認めなかったこと。この状況から、急変前に肝癌破裂や腹腔内出血を疑う所見には乏しく、早期に出血を発見することも難しかったと考える。また、解剖所見にて腹腔内に500gの凝血塊が認められたことより、肝癌破裂は本患者が急変時以前に既に生じていたことに疑いはないが、臨床経過を考えると致命的な大量出血のイベントが起こったのはあくまで急変時であり、即座に蘇生不可能な状態となったと考えるのが妥当である。

急変以後の対応に関しては、病院を挙げての緊急対応がなされていたが、急激な病態変化から救命できなかったのはやむを得なかったと考えた。

以上より、本患者のTACE後から急変、死亡に至るまでの対応は適切であった。

（4）検査、治療の術前説明について

本患者においては、TACEに関する術前説明は患者本人にしかなされていなかった。術前説明が家族に対して適切になされていなかったために、本患者が急変、死亡に至った際の家族の心理的負担がより増大したことは否めないと思われた。

なお、TACEの説明・同意書に、合併症として肝癌破裂が起こりうるということが記載されていなかった。TACEによる肝癌破裂の頻度は従来から非常に少ないと考えられていた為、本事例において事前に肝癌破裂の可能性が説明されていなかったことは止むを得ないが、今後、説明・同意書に追記される必要がある。また、リスクを伴う処置・検査・治療における術前説明は、患者本人だけでなく家族を含めて行うことが望ましい。また、治療法の選択を「熟慮する時間」にも考慮し、適切な自己決定を支援する体制を検討されたい。

（5）院内診療体制について

当該病院における院内診療体制について、提出された資料・事例関係者からの聞き取りにより事実関係を確認したところ、本事例に及ぼした影響はなかった。

3. 再発防止への提言

DC ビーズを用いた DEB-TACE に対して、日本でも様々な情報が蓄積されてきている。それらの知見を踏まえ、以下、再発防止の提言として1)～3)を挙げる。

1) 肝細胞癌、特に肝被膜直下の病変に対しては、自然経過での肝癌破裂の可能性もあるため、TACE などの治療法が施行される必要がある。cTACE、DEB-TACE ともに治療適応となるが、DEB-TACE では治療に伴う肝癌破裂の可能性のあることを念頭におき、今後は学会レベルでの対策が望まれる。

2) DC ビーズを用いた DEB-TACE を行う際には、ビーズ注入の際に vascular lake の出現を認める場合がある。肝癌破裂のリスクが高まる可能性が示唆されているため、このような場合、ゼラチンでの塞栓を追加するなどの対応を行うことを推奨する。

3) DEB-TACE 施行後にはバイタルサインの変化、尿量の低下、強い腹痛の存在に十分注意する必要がある。これらを認める症例では、肝癌破裂による腹腔内出血の鑑別のために、積極的に腹部 CT や頻回の腹部エコーなどを行う必要がある。

4) リスクを伴う処置・検査・治療における術前説明は、患者本人だけでなく家族にも十分な説明を行い、同意を得ておく必要がある。

(参 考)

○地域評価委員会委員 (9名)

評価委員長	日本肝臓学会
臨床評価医	日本医学放射線学会
臨床評価医	日本肝胆膵外科学会
臨床評価医	日本病理学会
臨床評価医	日本脳神経外科学会
医療安全関係者	医師
医療安全関係者	看護師
解剖立会医	日本法医学会 / 日本病理学会
有識者	弁護士

○評価の経緯

地域評価委員会を1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。