

診察中に意識障害と呼吸困難を認め、酸素投与を開始。精査中に自発呼吸が停止し、気管内挿管と人工心肺を開始し、緊急CTスキャン評価にて急性肺血栓塞栓症と診断される。ICU 管理にて、抗凝固剤投与、ならびに人工呼吸・人工心肺による加療を継続するも、平成20年5月9日に永眠される。

本症例に対する経過を次に記す。

(経過)

2007年：

10月22日：

前立腺生検を施行。

11月6日：

前立腺癌と診断され、全身評価を追加・実施。

12月18日：

ハイリスク前立腺癌と診断される。

12月26日：

前立腺癌根治療法について説明。

本臨床研究の内容について1回目の説明。

2008年

1月7日：

本臨床研究について、2回目の説明。

1月10日：

北里大学医学部・病院遺伝子治療安全・効果評価・適応判定専門小委員会に確認し、適応症例と判定される。

1) 既往歴

高血圧 (オルメサルタンメドキシミル 5mg/1x 日) 内服にて、コントロール良好。

糖尿病 (食事療法のみ、HbA1c 5.6-6.1%)

2) Kattan ノモグラム

総計 116 点

3) 画像診断上明らかな転移病巣を認めず。

4) 肝機能、腎機能についても、異常を認めず

(BUN/Cr 16/0.81, AST/ALT 17/16)。

5) 臨床的に出血傾向を認めず。

1月21日：

本臨床研究につき、書面にて同意取得。

治療前全身評価を再度実施。

2月4日：

上記全身評価において、血算、生化学検査、心電図、胸部・腹部レントゲン等に明らかな異常を認めず。

2月19日：

HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入。

2月23日：

AST/ALT 21/23 と肝機能異常認めず。

2月28日：

AST/ALT 25/34 と肝機能異常認めず。

3月6日：

AST/ALT 207/268 と肝機能異常を認め、消化器内科専門医の診察の結果、理学所見を含め、全身状態は安定しており、発熱・炎症反応もなく（CRP 0.19mg/dL）、薬剤性肝障害の可能性が高いと判断される。肝底護剤の投与による保存的な加療にて経過観察となる。

同日（3月6日）に北里大学医学部・病院遺伝子治療「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会が緊急招集される。

審議の結果、遺伝子治療翌日以後の採血評価において肝機能障害を含めた異常値を認めず、同治療開始7日後の2月28日の定期採血評価でも肝機能は正常であることより、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる直接的な肝機能障害は否定的と考えられた。遺伝子治療前・後に投与を行った抗生剤、ならびに同治療後、継続して投与を施行している抗ウイルス剤に伴う肝機能障害が考えられ、特に後者に伴う有害事象が強く疑われた。このことより、当該症例に対する遺伝子治療の継続については中止が適切と判断され、同委員会の審議結果を受けて、本症例に対する同治療の実施が中止となる。

上記、肝機能障害の病態と原因の可能性、ならびに本臨床研究の中止につき、御本人と御家族へ説明し、了解される。

3月18日：

AST47/ALT66 と軽快を確認。

3月19日：

保存的に改善し、同症例に対する臨床研究は終了・退院となる。

3月27日：

外来にて退院後の状態確認。

一般診療としての前立腺癌根治療法を説明する。

4月15日：

根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術の説明、書面にて同意取得。

4月17日：

根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術を施行する。

術中から手術翌日まで、弾性ストッキングの使用、ならびに間欠的空気圧迫法を終日装着する。

4月18日：

術翌日より離床し、歩行開始となったため、弾性ストッキングの使用、ならびに間欠的空気圧迫法を終了する。

4月24日：

尿道カテーテル抜去。

4月25日：

肛門より軽度の水様物の流出を自覚され、膀胱鏡にてピンホール状の尿道直腸瘻が疑われ、カテーテルを再度留置する。

	<p>4月27日： 上記加療方針につき再度説明し、高圧酸素療法による保存的加療にて経過観察となる。</p> <p>4月28日： 高圧酸素療法開始し、計10回の実施予定となる。</p> <p>4月30日： 肛門からの水様物の流出改善する。</p> <p>5月6日： 20:00に激しい後頸部痛を自覚し、ナースコールあり。担当医が診察時、呼吸困難を認め、酸素飽和度80%台の低下が確認されたため、酸素投与をフェイスマスクで5L/分で開始。この際、瞳孔5mm/5mm 対光反射は両側緩慢であり、血圧が90台へ低下してきたため、処置室へ移動。院内の救命救急医師の応援を要請。酸素投与と10L/分とし、心電図検査を施行。明らかな虚血性変化を認めず。 20:10救命救急医師チームが到着。次第に意識低下を認め、自発呼吸が停止し、心肺蘇生をただちに開始する。気管内挿管と経皮的人工心肺補助装置(PCPS)を開始し、緊急CTスキャン評価にて急性肺血栓塞栓症と診断される(両側肺動脈完全閉塞)。ICUへ移送し、抗凝固剤使用による上記対応にて加療を継続する。 御家族へ、現在の病態と今後の可能性について説明する。 同日、病院長への報告の後、関係省庁へ速報を実施する。</p> <p>5月7日： 対症療法を実施するも血圧30台、PCPS流量2.0L/分程度であり、状態の改善は認められず。</p> <p>5月9日； 急性肺血栓塞栓症にて永眠となる。</p> <p>今回の有害事象に対して、2008年5月26日に実施された北里大学医学部・病院遺伝子治療「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会の審議結果については、【別添2】として添付する。</p>
その後の対応状況	<p>2008年5月6日、重篤な有害事象として速やかに北里大学病院長、北里大学医学部・病院遺伝子治療「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会、北里大学病院・医療安全管理室、関係省庁へ速報を行った。</p> <p>5月7日に北里大学病院・医療安全管理室より、術後肺血栓塞栓症の事例発症報告と、その予防の周知徹底につき、院内へ緊急速報を連絡・配布した。</p> <p>またICUにて人工心肺装置による加療を継続し、状況の好転に向け最善を尽くすも改善が得られず、5月9日に永眠される。</p> <p>また同日に、御家族へ御説明・書面で同意を頂き、病理解剖を北里大学病院病理学で実施する。その結果、両側の肺動脈の血栓塞栓症が確認され、他の死因となりうる病態は確認されなかった。また尿道直腸瘻は治癒しており、剖検にて認められなかった。</p>

5月16日に書面にて、厚生労働省ならびに文部科学省へ有害事象の連絡を行った。また当該事例について、症例数を有するペイラー医科大学スタッフと協議を行う為、北里大学病院の実務担当者が渡米し、5月22日に米国で協議を行った。その結果、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる血栓症の報告は、共同研究機関であるペイラー医科大学でも認めていないことが確認された。また諸外国も含めた前立腺癌に対するアデノウイルスを用いた遺伝子治療においても、同様の事象は報告、確認されていない。【参考資料1、2】

また同治療後に一度退院され、全身状態の改善も確認されており、外科的手術に伴う合併症の可能性が極めて高いと判断された。本症例については、術中から手術翌日まで、弾性ストッキングの使用、ならびに間欠的空気圧迫法を終日装着しているが、離床後となる術後19日目での肺血栓塞栓症の発症であり、現在、北里大学病院医療安全管理室が主導となり、リスクマネージメント委員会・深部静脈血栓症ワーキンググループで対応・改善を検討中である。現在、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン 第2版（肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会編：Medical Front International Limited 出版）の活用に加え、院内アンケート調査に基づいた「静脈血栓塞栓症予防調査票」を整備中であり、同調査票に基づいた更なる「リスクレベルと推奨される予防方法」の実施に向け、院内で対応・検討中である。

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この申請書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。