

関節リウマチの治療中、免疫抑制剤等により B型肝炎ウイルスが再活性化し、肝不全から死亡に至った事例 報道公表用資料

名古屋大学医学部附属病院（以下、「当院」といいます。）において、2008年8月から2021年4月にかけてB型肝炎ウイルス（HBV）既往感染者※の患者さんに対し関節リウマチの治療を行っていたところ、2021年5月に患者さんのHBVが再活性化※※し、肝不全を発症、亡くなられた事例が発生しました。

本事例は2021年5月20日に患者安全推進部に報告され、同月28日に臨時患者安全推進委員会（委員長：長尾能雅副病院長）にて審議されました。同委員会は、本事例の治療経過に関し、さらなる調査・検証が必要と判断、事例調査委員会の設置を病院長に進言することとしました。これを受け病院長は、複数の外部専門家を主体とする事例調査委員会の招集を指示、名大病院から各学会、団体に外部委員の派遣を要請し、本事例調査委員会が設置されました。事例調査会は2021年11月18日、2022年1月28日、3月9日の計3回開催され、2025年4月25日に調査報告書を取りまとめました。

当院では、この調査結果を受け、当院の診療行為が不適切であったと考え、2025年5月8日に患者さんのご遺族に対し説明を行い、併せて謝罪と共に賠償の約束をいたしました。このたび、ご遺族のご許可をいただきましたので、調査報告書の概要を示し、本事例の経緯等について皆様にご報告申し上げます。

※HBV 既往感染者とは、過去にB型肝炎に感染したことがある患者（HBs 抗原陰性かつ、HBs 抗体とHBc 抗体のいずれか、あるいは両者が陽性）を指す。一方、HBV キャリアとは、現在B型肝炎ウイルスに感染している患者（HBs 抗原陽性）を指す。

※※HBV が再活性化とは、免疫抑制剤の使用や化学療法などにより、患者の免疫機能が低下し、それまで鎮静化されていたHBVが再び活動を開始することを指す。

<調査報告書の概要>

1. 事例調査委員会について

1) 設置の趣旨

当事例調査委員会は医療法に定められた「医療事故調査制度」及び、当院の「外部医療事故調査委員会取り決め事項」に則り、正確な事実経緯の把握と、事例発生原因の究明と医学的評価、再発防止策の提言、患者・関係者への情報提供を目的として設置された。当事例調査委員会は当院が招集したが、調査委員の過半数を外部の専門家で占め、客観的、かつ中立的な観点からの調査・提言を行った。

2) 事例調査委員選定について

当院は、より公正な調査を期すため、一般社団法人医療の質・安全学会より1名、一般社団法人日本リウマチ学会より1名、一般社団法人日本肝臓学会より1名、愛知県弁護士会より派遣された弁護士1名、計4名の外部調査委員を任命した。また、当院の患者安全推進部から患者安全を担当する医師1名と薬剤師1名を内部調査委員として任命した。以上の計6名の委員による事例調査委員会が招集された。

2. 事例の概要等

1) 患者

死亡時 70 歳代の女性

2) 事例概要

本事例は、関節リウマチ治療の目的で HBV 既往感染者に対し免疫抑制剤等を使用中、HBV-DNA 量や肝機能の適切なモニタリングがなされなかったために、HBV 再活性化の早期把握ができず、肝不全による死亡を招いたものである。

【臨床経過概要】

2008 年 5 月 ～2009 年 4 月	患者は、近医整形外科からの紹介で当院リウマチ科外来を定期受診するようになった(当院初診日 2008 年 8 月 22 日)。A 医師は臨床所見と採血結果等により関節リウマチと診断し、リウマトレックス、プログラフ、プレドニン、生物学的製剤エンブレル等の薬剤を関節リウマチの症状に応じて調整をしながら使用していた。 A 医師は当時、生物学的製剤エンブレルを使用する際には、HBV キャリアかどうかを調べる必要があることを認識していたことから、HBs 抗原と HBs 抗体の検査を行った。患者は HBV キャリアではなかったが既往感染者である可能性があったため、A 医師は消化器内科肝臓グループに紹介したところ、消化器内科 B 医師は追加検査を実施した。その結果、患者は HBV 既往感染者であると判明、A 医師は B 医師の助言に従い、定期的に HBV-DNA 定量検査と肝機能等の測定を行い、外来で経過を観察した。
2009 年 4 月 ～2016 年 7 月	患者の HBV-DNA 定量検査は、0 値からの変動を示すようになり、さらに 2010 年～2011 年にかけて HBV-DNA 量の異常値が散見されるようになった。しかし、A 医師は特段の対応を採らなかった。 また、2009 年 5 月～2012 年 3 月にかけて肝機能が基準値を超えて推移していたが、薬剤性肝障害としての対応(薬の減量)を行うに留まった。
2016 年 7 月 ～2016 年 8 月	患者が発熱したため、定期受診とは別に A 医師の外来を受診した。A 医師は採血検査結果からエンブレルの副作用による発熱と診断しエンブレルを減量した。その後、患者の状態が落ち着き、定期外来(2016 年 8 月 31 日)を再開する際、A 医師は採血検査項目に HBV-DNA 定量検査を加えなかった。
2016 年 9 月 ～2019 年 11 月	A 医師は患者が HBV 既往感染者であることを失念しており、定期受診の際の採血検査で HBV-DNA 定量検査を行わないままだった。この頃には患者の肝機能に変動がみられたが、A 医師は薬剤性肝障害、あるいは既往の脂肪肝と判断し、経過観察とした。
2019 年 11 月 ～2021 年 3 月	患者は乳がんの手術を目的に当院に入院した。薬剤師らにより入院時に内服中の薬剤及び周術期に休薬が必要な薬剤などの確認が行われたが、患者が HBV 既往感染者かどうか、HBV-DNA 量がモニタリングされているかについての確認は行われなかった。また、手術後に再開したリウマチ科の定期受診において HBV-DNA 量の測定は行われ

	ないままだった。
2021 年 4 月～6 月	A 医師は 2021 年 4 月 23 日に患者の肝機能が上昇した際、薬剤の副作用と考えリウマトレックスを半減し、1 ヶ月後に再診予定とした。患者は 5 月 7 日に下痢、腹痛、食欲不振を主訴に Z 病院の連携クリニックを受診したところ、肝機能が高値であり、肝機能障害と診断され Z 病院へ入院となった。しかし、Z 病院医師団は入院時精査の際(5 月 7 日)、HBs 抗原をオーダーすべきところ、HBs 抗体をオーダーし、その検査結果が陰性であったため、患者は B 型肝炎ではない旨の説明を行った。Z 病院医師団は 5 月 20 日に測定した HBs 抗原が高値であることに気が付き、B 型肝炎の再活性化と診断した。患者は急性肝炎から肝不全に至り、5 月 20 日に当院に転院し集学的治療を受けたが、6 月 1 日に亡くなられた。

本事例については文部科学省、東海北陸厚生局、愛知県健康福祉部、名古屋市健康福祉局、医療事故調査・支援センター、日本医療機能評価機構、昭和保健センター、千種保健センターへの報告及び昭和警察署への届け出を行った。

3. 事例検証

1) 本患者の死因、病態、予後への影響等について

(1) 直接死因

CT による死亡時画像診断 (Autopsy Imaging) からははっきりした死因は同定できなかったが、臨床経過、及び採血検査結果より B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化による肝不全が直接死因と考えられた。

(2) 病態、生命予後への影響

HBV 既往感染患者に免疫抑制剤などが投与され、HBV 再活性化を来して急性肝不全に陥った場合、致死率は 90%以上となる。一方、継続的に HBV-DNA 量がモニタリングされ、早期に HBV 再活性化の診断、及び適切な治療介入がなされれば、死亡に至る可能性は非常に低くなる。

本患者は、2009 年 4 月から HBV-DNA 量、及び肝機能の異変を認めていたが、担当医師らはそれらの医学的な意味を正確に認識できておらず、その原因を薬剤による肝障害あるいは脂肪肝等と捉え、HBV 再活性化への対処を開始しないまま、約 12 年の看過を許した。さらに、2021 年 4 月 23 日、顕著な肝機能異常を認識した際、専門科である消化器内科に相談するなどの対応をせず、免疫抑制剤 (リウマトレックス) を減量 (半減) したことにより肝臓の炎症が急激に悪化、その後 2021 年 5 月初旬に急性肝不全に陥り、死亡に至ったものと考えられる。

本患者に HBV 既往感染患者としての適切なモニタリングがなされ、早期からの異常の把握と、適切な治療が行われれば、死亡を回避することができたと考ええる。

2) 事故発生原因に対する検討

(1) 関節リウマチに対する初期診療について

(2008 年 5 月～2008 年 11 月 7 日)

2008 年当時、関節リウマチの治療は鎮痛剤や抗リウマチ薬、免疫抑制剤を使用し、改善が乏しければメトトレキサートを追加することが一般的であった。関節リウマチの治療効果が乏しいと判断される患者にはメトトレキサートを併用することもあった。

患者は近医にて関節リウマチと診断され、薬物療法を開始し、患者の希望で当院へ紹介された。リウマチ科 A 医師はステロイド、メトトレキサートを継続し、月一回の通院で薬剤量の調整を行った。

関節リウマチの初期診療は、2008 年当時としては、標準的なものであった。

(2) 関節リウマチ患者の外来診療、及び乳がんに対する診療

(2008 年 11 月 21 日から 2016 年 7 月 6 日)

関節リウマチに対してステロイドやメトトレキサートを使用しても効果が不十分な場合には、これらに加え生物学的製剤、免疫抑制剤などを追加・併用する。2008 年当時は、生物学的製剤使用時における肝炎ウイルス再活性化が注目されており、その使用に当たっては HBV スクリーニング検査を行い、検査結果を把握したうえで、消化器内科などの専門診療科と連携しつつ対応することが推奨され始めていた。その場合、患者にスクリーニング検査の必要性を十分に説明し、再活性化のリスクを共有しながら診療にあたることが前提となる。患者が HBV 既往感染者であった場合、医師団はその情報を共有しながら、HBV-DNA 定量検査を定期的に行い、HBV の再活性化を覚知したら消化器内科などの専門診療科と連携するなど、速やかに対応することが必要となる。また、ALT/AST などの肝機能が上昇した場合は肝炎の発症を疑い、他の疾患との鑑別も含め、緊急性をもって対応する必要がある。一般的には、関節リウマチ治療中に悪性腫瘍の手術を行う際は、医師、薬剤師らは周術期に休薬が必要な薬剤の有無や、使用している薬剤の手術への影響の確認を行い、リウマトレックスや生物学的製剤を休薬する。術後に化学療法を行わない場合は、患者の状況を勘案しつつ治療薬の再開を検討する。

リウマチ科 A 医師は、2008 年 12 月、生物学的製剤の使用前に HBV スクリーニング検査を実施、HBV 既往感染者の可能性を考え、生物学的製剤の使用の可否について消化器内科に相談した。消化器内科 B 医師は HBc 抗体検査を実施、患者を HBV 既往感染者と診断、HBV-DNA 量の増加がないことを確認し、A 医師に対して HBV 肝炎発症の危険性、及び月 1 回の HBV-DNA 定量検査と DNA 量増加時の対応の必要性、肝機能が上昇してから対応では遅いため十分注意が必要である旨等を伝えた（A 医師は、HBV キャリア、もしくは既往感染の疑いがあることを患者に説明したうえで HBV スクリーニング検査を実施したと考えているが、カルテに記載がないため、詳細は定かではない）。その後、A 医師は、定期受診毎に、HBV-DNA 定量検査を行った（前回の検査項目をコピー＆ペーストするかたちでオーダーした）。2009 年 4 月 15 日の時点で、HBV-DNA 量が測定限界未満ではあるものの 0 値からの変動を示すようになり、さらに 2010～2011 年にかけて、HBV-DNA 量の異常値が散見されるようになったが、A 医師は特段の対応を取らなかった（2012 年 3 月に HBV-DNA 量について最後のカルテ記載あり）。また、2009 年 5 月～2012 年 3 月にかけて肝機能（ALT, AST）が基準値を超えて推移していたが、こちらに関しては薬剤性肝障害としての対応（薬剤の減量など）を行うに留まった。2011 年 9 月、患者は乳癌の治療（手術、放射線治療）を行った。A 医師は乳癌の治療が開始されることを電子カルテ上で把握し、周術期に免疫抑制剤を休薬し、その後再開した。

A 医師は、HBV-DNA 量を外来毎に測定していたが、HBV-DNA 量の軽微な変動が示す医学的意味を正確に認識できていなかった。また、ある時期から患者が HBV 既往感染者であるということを失念し、検査結果の確認をしていなかった（A 医師の記憶は定かではないが、2012 年 3 月以降、HBV-DNA 定量の検査結果に関する記載が途絶えていることから、この頃から診療上、HBV 再活性化について意識しなくなっていた可能性が高い。一方、HBV-DNA 定量検査はコピー＆ペーストによりオーダーしていたことから、継続的に測定されていた）。また、A 医師は肝機能の上昇について薬剤性肝障害を想起しており、経過観察において肝機能上昇

の緊急性を認識するには至っていなかった。

A 医師が 2008 年 12 月の段階で HBV 感染の有無を確認し、消化器内科に紹介したことは適切であった。また、B 医師からの管理上の助言は適切であった。一方、A 医師からの患者への説明、及びその記載は改善の余地がある。A 医師が B 医師からの助言がありながら、HBV-DNA 量が 0 値から変動を示すようになり基準値を超える値となった、さらに、肝機能が基準値を超えた際に消化器内科医に相談するなど特段の対応をとらなかったことは、適切ではない。C 医師、及び A 医師による乳癌の診療は標準の範囲内であった。

(3) 外来診療中の患者の発熱による予定外受診

(2016 年 7 月 13 日～2016 年 8 月 31 日)

薬物療法中の関節リウマチ患者が発熱した場合、新規の感染症、関節リウマチの悪化、薬剤熱、新たな炎症性疾患の発症などを疑って診療を行う。どのようなエピソードがあろうと、医師団は、HBV の既往感染者であるという情報を共有しながら、HBV-DNA 定量検査を定期的に行い、HBV の再活性化の際には早期に覚知し、対応する。

リウマチ科 A 医師は、患者の発熱に対し、直近の自身の外来を受診するように促した。A 医師は、予定外受診時の採血検査結果からエンブレルの副作用による発熱と診断し減量した。その後、患者の状態が落ち着き、定期外来（8 月 31 日）を再開する際、採血検査項目に HBV-DNA 定量を加えなかった。

A 医師は、この時、HBV-DNA 定量検査のオーダーを失念した（A 医師は直近の採血オーダーをコピー&ペーストした可能性が高いと考えているが記憶はない）。また、A 医師は患者が HBV 既往感染者であったこと自体を失念していた。

A 医師の患者の発熱時の対応は一般的である。一方で、定期外来予約時に HBV-DNA 定量検査をオーダーしなかったことは適切ではない。

(4) 関節リウマチに対する診療

(2016 年 9 月 14 日～2019 年 11 月 12 日)

関節リウマチの治療は、診療ガイドラインに則って薬物療法や手術を選択する。HBV 既往感染者であれば、医師団はその情報を共有しつつ、HBV-DNA 定量検査を定期的に行い、HBV の再活性化を覚知したら消化器内科などの専門診療科と連携するなど、速やかに対応することが必要となる。また、ALT/AST などの肝機能が上昇した場合は肝炎の発症を疑い、他の疾患との鑑別も含め、緊急性をもって対応する必要がある。

リウマチ科 A 医師は患者に対して HBV-DNA 定量検査を行わなかった。またこの間、患者の肝機能（AST/ALT）に変動がみられたが、A 医師は薬剤性肝障害、あるいは既往の脂肪肝と判断し、経過観察とした。

A 医師はこの時点で患者が HBV 既往感染者であることを失念していた。また、経過観察において肝機能上昇の緊急性を認識するには至っていなかった。

2016 年 8 月以降、患者の HBV-DNA 量のモニタリングを行わなかったことは、適切ではなかった。また、肝機能（AST/ALT）の変動への対応は、標準的とは言えない。

(5) 乳がんの入院診療・及びその後の関節リウマチの診療

(2019 年 11 月 13 日～2021 年 2 月 26 日)

関節リウマチ治療中の患者が乳癌の手術を目的として入院する際、医師、薬剤師らは周期に休薬が必要な薬剤の有無や、使用している薬剤の手術への影響の確認を行う。HBV 再活性化のリスクのある薬剤を使用している HBV 既往感染者に対しては定期的に HBV-DNA 量が

測定されているはずであるが、もしそれが実施されていないことに気づけば、医療チーム内で共有し、適切な対処を行ったうえで手術の計画を再考する。気づかなければそのまま手術が行われることもあり得るが、その際には、HBV 再活性化のリスクを伴うこととなる（ただし、当時、手術を目的とした入院の際に、HBV 既往感染者の管理状況をどの程度確認するかについては、医師、薬剤師らによって差異があり、対応にばらつきが生じていた）。手術後は、乳癌の診療ガイドラインに基づき治療を進め、必要に応じて関節リウマチ治療薬の休薬の要否などを判断しながら、薬剤を調整し、関節リウマチの症状をコントロールする。引き続き HBV-DNA 量の測定を行い、HBV 再活性化の際の早期発見に備える。

患者が乳癌の手術を目的に入院した際、乳腺・内分泌外科医師、及び病棟薬剤師らは、内服中の薬剤、及び周術期に休薬が必要な薬剤などの確認を行ったが、患者が HBV 既往感染者かどうか、その場合 HBV-DNA 量がモニタリングされているかについての確認は行わなかった。術後、乳腺・内分泌外科 C 医師は、診療ガイドラインに沿って術後の治療を行った。A 医師は、患者の乳癌の手術終了後は、術前と同様に継続して患者の診察を行っていたが、HBV-DNA 量の測定は行わなかった。

名大病院では、化学療法（抗がん剤）を行う患者を主たる対象として HBV 再活性化のスクリーニングを行っていた。A 医師は患者が HBV 既往感染者であることを失念したままであった。

乳腺・内分泌外科医師、及び病棟薬剤師らが、患者の HBV-DNA 定量検査が中断されていることに気が付かなかったことは、標準からの逸脱とまでは言えないが、改善の余地がある。乳腺・内分泌外科医師団による乳癌周術期の診療は標準的に行われた。その後、リウマチ科外来にて免疫抑制剤を継続した際に、HBV-DNA 量の定期的な確認が行われなかったことは適切ではない。

(6) 定期採血にて肝機能上昇を認めた時

(2021 年 4 月 23 日)

HBV 既往感染患者の管理中に肝機能異常が確認された際には、HBV 再活性化の鑑別に加え、肝機能異常をきたすその他の疾患についても精査を行う。急激な免疫抑制剤の減量は、急性肝炎を惹起することがあるため、十分な鑑別を行った上で慎重に行う。

リウマチ科 A 医師は、2021 年 4 月 23 日、患者の肝機能が上昇した際、リウマトレックスを半減し、1 か月後に再診予定とした。HBV 再活性化や、肝機能異常をきたすその他の疾患の精査は行わなかった。

A 医師は、この時点でも患者が HBV 既往感染者であることを失念していた。A 医師は、過去の経緯から、患者の肝機能上昇をリウマトレックスの副作用、もしくは脂肪肝による一過性の異常と考えた。

患者の肝機能異常に対し、十分な原因精査、鑑別診断が行われないまま免疫抑制剤が急激に減量されたことは、適切とはいえない。

(7) 肝機能上昇時の Z 病院での治療

(2021 年 5 月 7 日～5 月 20 日)

HBV 既往感染者の肝機能高値を確認した際には、HBV 再活性化による肝炎を念頭におきながら原因検索を行う。診断には、HBs 抗原を確認し、陰性であれば HBV による影響は否定される。HBV 再活性化による肝炎と判断した際には、核酸アナログ剤などを使用し、肝不全の状況に応じ、血漿交換、肝移植等、集学的治療を検討する。治療に当たっては、生命的な危険性を含め患者、家族に十分なインフォームド・コンセントを実施し、意思決定を行う。

Z 病院の医師団は、肝機能障害の原因として、HBV、HCV、薬剤性などを考慮し、種々の検査を行った。2021 年 5 月 7 日の入院時、B 型肝炎の精査として HBs 抗原をオーダーするところ、HBs 抗体 (HBsAb) をオーダーし、その結果 (陰性) をもとに電子カルテに “B 型肝炎 (-)” と記載、「B 型肝炎ではない」と家族に説明した。5 月 20 日、前日に実施した輸血前感染症セット検査において HBs 抗原が高値になっていることに気づき、B 型肝炎の再活性化と診断した。急性肝炎から肝不全に至っていると考え、患者、家族に説明の上、名大病院への転院を決めた。

Z 病院の医師団は、HBsAb (HBs 抗体) と HBsAg (HBs 抗原) を見誤った。Z 病院の電子カルテは、これらが英語表記となっており誤認しやすい環境となっていた。

Z 病院の医師団が検査項目を誤認し、診断に 10 日以上を要したことは標準的とはいえない。急性肝不全と診断してからの治療、患者、家族への説明、及び名大病院への転院の判断は適切であった。

(8) 名大病院での肝不全に対する診療

(2021 年 5 月 20 日～6 月 1 日)

患者が急性肝不全状態に至った際には、重症化リスクを確認し、血漿交換や肝移植手術を含む集学的治療を検討する。予後の改善が見込めないと判断した場合、患者、及び家族の意向を確認し、緩和医療も含めた治療方針を決定する。

患者は急性肝不全として名大病院へ転院された後、消化器内科医師団の評価により、予後の改善が見込めず、肝移植手術の適応もないと判断された。入院日より抗ウイルス薬を中心とした治療、及び高アンモニア血症への対症療法が開始された。本人、及び家族に病状の説明が行われ、DNAR (Do Not Attempt Resuscitation・心肺停止時心肺蘇生を行わない指示) が選択された。

HBV 再活性化による肝不全に対する診療は、標準の範囲内であった。

(9) 名大病院における組織的取り組みについて

表 1 に示された各団体からの注意喚起を受け、各医療機関は本件に関する医療者への注意喚起を開始した。しかし、これらの情報の周知不足や失念などから発生するヒューマンエラー事例、HBV-DNA 等の検査結果が検査当日に報告されないことによる見落としや異常発見の遅れによる対応遅延事例が散見されたことから、主治医個人に依存しない様々な対策の必要性が議論されるようになった。特に化学療法 (抗がん剤) 領域では、薬剤師による処方監査体制の強化など多職種連携によるセーフティネットの構築は一定の効果を表すとされ、また、先進的な医療機関においては電子カルテシステム上での警告機能などを独自に開発し、未然防止の工夫が行われている。ただし、医療機関によって取り組み状況に差があり、現時点においても均一な状況にはなっていない。

名大病院患者安全推進部は、関節リウマチ患者において HBV 再活性化を来したインシデント事例をきっかけとし、2019 年 9 月、医師 PSM 会議にて HBV 再活性化のリスクについて重要伝達事項として通達した (整形外科・リウマチ科合同医局会で共有されたが、A 医師は記憶していない)。また、2015 年 6 月、化学療法部運営協議会にて HBV キャリア、及び既往感染者の HBV スクリーニング検査実施状況調査を行うことを決定し、内服を含む化学療法 (抗がん剤) を投与されている全症例に対してスクリーニング検査を実施することとした。さらに 2015 年 10 月以降、薬剤師は化学療法のレジメン監査時に、HBV スクリーニング検査の実施の有無、HBV 既往感染者における HBV-DNA 定量検査の実施の有無、及び HBV-DNA 量のチェックを開始した。しかしながら、抗がん剤使用患者への対応が主であり、免疫抑制剤等に対

してスクリーニング検査を行うシステムは構築されなかった。当時、B型肝炎、C型肝炎の感染の有無は電子カルテ上で確認することができたが、HBV 既往感染の有無に関しては、採血データから判断する以外に方法はなかった。また、電子カルテにおける HBV 再活性化予防に関する失念防止アラート機能等は構築しておらず、患者との情報共有においても特に組織的な取り組みを行っていなかった。

重要伝達事項の通達について、当時のリウマチ科医師 PSM は自科において重要度が高い通達とは認識していなかった。医局会で簡単に説明をしたが、該当患者の有無の確認や、強い注意喚起には至らなかった。名大病院薬剤部は、抗がん剤以外の免疫抑制剤等の HBV 再活性化対策については時宜をみながら段階的に導入する方針としており、着手していなかった。電子カルテシステム上での未然防止策については名大病院をはじめ日本国内の医療機関で導入されている施設は少なく、また、ばらつきも大きかった。また、当時、名大病院内において、本件の対策の優先順位を上げるには至っていなかった。

HBV 再活性化のリスクについて医療安全部門が院内に周知していたことは適切であったが、それらがリウマチ診療に関係する医師団に十分伝達できていなかったことは適切とは言えない。また、多職種連携によるセーフティネットが構築されていなかったこと、電子カルテ上で、HBV 既往感染の有無を知らせるシステムや、モニタリング項目の採血未実施を警告するシステムなどが構築されていなかったことは標準から逸脱したものではないが、改善の余地がある。

4. 総括

本事例は、関節リウマチの治療中に HBV が再活性化し、重篤な肝不全にて死亡に至ったものである。

患者は、2009 年 4 月から HBV-DNA 量、及び肝機能の異変を認めていたが、担当医師らはその原因を薬剤による肝障害あるいは脂肪肝等と捉え、HBV 再活性化への対処を開始しないまま、約 12 年の看過を許した。本患者に HBV 既往感染患者としての適切なモニタリングがなされ、早期からの異常の把握と、適切な治療が行われれば、死亡を回避することができたと考える。

2009 年 4 月以降、患者の HBV-DNA 量が 0 値から変動を示し、基準値を超える値となった際に、また、肝機能が基準値を超えた際に、消化器内科への相談など、特段の対応がなされなかったことは適切ではない。さらに、2016 年 7 月、患者が発熱で予約外受診をした後、定期外来予約時に HBV-DNA 定量検査がオーダーされなかったこと、その後も継続して HBV-DNA 定量検査が行われなかったこと、2016 年 8 月以降の肝機能 (AST/ALT) の変動への対応、2019 年 11 月の乳がん治療のための入院時も、HBV-DNA 量の定期的な確認が行われなかったことは適切ではない。また、2021 年 4 月、患者の肝機能異常に対し、十分な原因精査、鑑別診断が行われないうまま免疫抑制剤が急激に減量されたことは適切とは言えない。さらに、2021 年 5 月、Z 病院の医師団が検査項目を誤認し、HBV 再活性化の診断に 10 日以上を要したことは標準的とは言えない。また、2019 年 9 月、院内で HBV 再活性化のリスクについての注意喚起が行われた際に、リウマチ診療に関係する医師団に十分伝達できていなかったことは適切とは言えない。

また、2008 年当初に行われた患者への HBV 既往感染に関する説明、及びその記載は改善の余地がある。2019 年 11 月、乳がん治療のための入院時に、関係した医療者らが患者の HBV-DNA 定量検査が中断されていることに気が付かなかったことは、標準からの逸脱とまでは言えないが、改善の余地がある。さらに、HBV 再活性化のリスクについて多職種連携によるセーフティネットが構築されていなかったこと、電子カルテ上で、HBV 既往感染の有無を知らせるシステムや、モニタリング項目の採血未実施を警告するシステムなどが構築されていなかったことは標準から逸脱したものではないが、改善の余地がある。

これらの背景には、担当した医療者が HBV 既往感染者の初期管理において、正確な知識に基づく極細かな対応ができていなかったこと、やがて HBV 既往感染者情報を失念したこと、診療科内における当該リスクに対する認識の乏しさ、Z 病院における電子カルテの視認性の問題が指摘された。また、名大病院では HBV 再活性化のスクリーニングは化学療法（抗がん剤）を行う患者を主たる対象としており、その他の薬剤については時宜をみながら段階的に導入する方針としていたこと、電子カルテシステム上での未然防止対策について国内のばらつきが大きく、同院においても対策の優先順位を上げるには至っていなかったことなどが挙げられた。

5. 再発防止策の提言

【名大病院に対する再発防止策】

(1) HBV 既往感染者の管理における正確な知識の共有と適切な教育

HBV 既往感染者に対し、添付文書上 HBV 再活性化について注意喚起のある薬剤（抗リウマチ剤、生物学的製剤、免疫抑制剤等も含めて）を使用する際の注意点において、正確な知識の共有が求められる。特に、

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">① ガイドラインに沿って HBV-DNA 定量検査を定期的に行い、HBV 再活性化の早期発見に努めること② 肝機能が基準値を超えてからでは遅く、HBV-DNA 量が 0 値から変動を示した際に消化器内科など、専門科への相談が必要となること③ 肝機能が上昇した際に、薬剤性肝障害などを疑い、投与中の免疫抑制剤を急激に減量した場合、肝炎の増悪を来すことがあるため、十分な原因精査、鑑別診断を行ったうえでの対応が必要となること④ 添付文書上 HBV 再活性化について注意喚起のある薬剤は多くの診療科で使用する可能性があるため、上記の注意事項は薬物療法に関わるすべての医療者が熟知しておく必要があること |
|--|

等について、関係する医療者に周知・伝達することが求められる。

(2) 添付文書上 HBV 再活性化について注意喚起のある薬剤を使用する際の多職種によるスクリーニング体制の構築

名大病院では、化学療法（抗がん剤）中の患者に対しては多職種による HBV 再活性化のスクリーニングを導入していたが、それ以外の免疫抑制剤を使用中の患者については導入できていない。仮に担当医が HBV 既往感染者であることを失念したとしても、多職種によるセーフティネットが働く連携機能の構築が望ましい。具体的には、以下の対策を推奨する。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">① 患者に入院治療が必要となった場合、その入院を担当する医師団は HBV 既往感染、及びその管理状況の確認を行う② 患者に入院治療が必要となった場合、薬剤師は持参薬鑑別や処方監査時において HBV 既往感染、及びその管理状況の確認を行う③ 外来患者の院外処方に対し、保険薬局薬剤師は HBV 既往感染、及びその管理状況の確認を行う④ 医療者は、患者に対し、HBV 既往感染であること、その危険性などについて丁寧に説明して、患者と管理上の注意点を十分に共有し、患者自身も HBV 再活性化に注意が払える環境を整える |
|---|

(3) ヒューマンエラーを事故につなげないための組織的対応

上記(1)、(2)は、医療者の注意に依存した対策であるが、できる限り人力に依存しないシステム上の再発防止策を導入することが望ましい。他施設等で取り入れられている対策を参考に、以下の取り組みを推奨する。

- ① 免疫抑制剤の使用や化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者のスクリーニング検査が実施されていないケースに対し、電子カルテ上で警告を発する仕組みを構築する
- ② HBs 抗原陽性の場合は電子カルテ上で消化器内科への受診勧奨を表示する仕組みを構築する
- ③ 電子カルテ内に HBV 既往感染者であることを明示する
- ④ 感染症検査オーダーセットを作成し、主治医の検査項目漏れを防止する
- ⑤ HBV 既往感染者において定期的な HBV-DNA 定量検査が実施されていないケースに対し、電子カルテ上で警告を発する仕組みを構築する
- ⑥ HBV-DNA 量が 0 値から変動を示した際に、「1.8 未満、検出あり」「増殖有」など異常と明確に認識できる表記とし、消化器内科への受診勧奨を表示する仕組みを構築する
- ⑦ 院外処方箋に HBV-DNA 定量検査結果を印字し、患者や保険薬局薬剤師が異常の早期発見を可能とするような体制とする（電子処方箋にも印字する）
- ⑧ 上記のアラートに対応していないケースを電子カルテ上で抽出できるようにし、第三者部門が管理する仕組みを導入する

名大病院では 2023 年 4 月、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体結果（HBV キャリア、もしくは既往感染の判断材料）を電子カルテ上で表示し、確認できる仕組みを導入した（上記(3)－③）。

また同月、HBs 抗原陽性患者に対し、電子カルテ上で「肝炎受診勧奨アラート」として消化器内科への受診を促すシステム（上記(3)－②）と、添付文書上、HBV 再活性化について注意喚起のある薬剤を処方する際、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体が 365 日以上未検査の患者には検査を促すアラートを発出するシステムを構築した（上記(3)－①）。さらに、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のいずれかが 1 つでも陽性であり、90 日以上 HBV-DNA 量の測定がされていない患者にアラートを発出するシステムを構築した（上記(3)－⑤）。

2021 年 1 月より HBV-DNA 定量検査結果を院外処方箋に印字する取り組みを開始している。さらに、2025 年 4 月からは電子処方箋の備考欄にも表示をしている（上記(3)－⑦）。

以上の取り組みは有用と考えられるが、更なる改良の余地があるため早期の手当てを検討されたい。

(4) 患者安全における「重要伝達事項」の伝達精度の向上と浸透

リウマチ科は、患者安全部門からの重要伝達事項を適切に伝達し、定期的に科内での浸透を図る必要がある。

【Z 病院に対する再発防止策】

電子カルテの視認性の改善

HBsAb（HBs 抗体）と HBsAg（HBs 抗原）等、名称が類似した検査項目（特に略語や記号で表記されたもの）における視認性の問題が指摘される。職員への注意喚起、及びシステム上の対策が求められる。

以上、本事例については、事案の重大性、他病院に対する警鐘、再発防止の必要性に鑑み、公表させていただきました。

患者遺族にあらためて謝罪申し上げるとともに、上記調査報告書において示された提言を真摯に受け止め、再発防止に職員一丸となって取り組む所存です。

以 上

表 1 HBV 再活性化に関する注意喚起の流れと名大病院の取り組み

注意喚起(医薬品添付文書改訂情報)	名大病院の取り組み	X 氏
2005 年頃 リツキシマブ（悪性リンパ腫治療薬）による重症肝炎の報告から、HBV 既往感染患者もキャリア患者と同様に、免疫抑制剤治療中における B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクについて認識され始めた。 2005 年 リウマトレックスの適正使用情報 vol10 から、投与前に慢性肝疾患の有無を確認すること、B 型肝炎ウイルス陽性患者は十分に注意すること、が記載された。 2006 年 3 月 リウマトレックスの適正使用情報 vol11 に、「肝炎ウイルスの活性化により肝炎の症状があらわれたりするおそれがあるため投与の可否を慎重に判断する」よう記載された。 2007 年 7 月 エンブレルの添付文書の「重要な基本的注意」の項に、「B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていること」と、「肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリング」などについて記載された。 2010 年 2 月 16 日 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、B 型又は C 型肝炎ウイルス		2008 年 8 月 名大病院整形 外科初診

キャリアの患者に重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されたことから、メトトレキサートの添付文書の使用上の注意の改訂を求めた。 2010 年 2 月 リウマトレックスの添付文書の「重要な基本的注意」の項に、「B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する投与において、肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現」と、「肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリング」が追記された。 2010 年 9 月 日本リウマチ学会から、関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン第 1 版が発行され、『肝炎ウイルスのスクリーニング検査として、HBs 抗原、HCV 抗体を必ずチェックする。肝炎・キャリアの家族歴、肝炎の既往歴、輸血歴がある場合、HBs 抗原が陽性である場合は HBe 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA 定量検査を測定する』と記載された(HBV 既往感染に関する言及は無かった)。 2011 年 3 月 プログラフの添付文書の「重要な基本的注意」の項に、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者とともに、<u>HBs</u> 抗原陰性の患者も併記され、B 型肝炎ウイルス再活性化に対して注意を促す内容が記載された。 2011 年 5 月 31 日		2011 年 3 月 左人工膝関節置換術
--	--	---------------------------------

厚生労働省は、副腎皮質ホルモン剤の添付文書に、「B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがあること、その対応」を「使用上の注意」に記載するよう求めた。この時、「<u>HBs 抗原陰性の患者</u>において B 型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した」ことも付記するよう求めた 2011 年 6 月 プレドニンの添付文書の「重要な基本的注意」を、厚生労働省の指導の内容に変更した。 2011 年 9 月 日本リウマチ学会から「B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」が出され、これがリウマチ領域において HBV 既往感染患者に対する最初の注意喚起となった。以降、2011 年 10 月、2012 年 9 月、2014 年 4 月の改定を経ながら、広く注意喚起がなされた。 2011 年 10 月 PMDA（医薬品医療機器総合機構）からの医薬品適正使用のお願い「免疫抑制作用を有する医薬品の投与に伴う B 型肝炎ウイルス増殖について」発出 2013 年 3 月（承認時） ゼルヤンツの添付文書に B 型肝炎ウイルスキャリアの患者についての内容が記載されていた。	2011 年 10 月 診療科と薬剤師を中心に、リツキサンの添付文書記載事項に対して注意が払われるようになった（添付文書の記載変更は、「B 型肝炎ウイルスに感染している患者」2004 年 11 月、「B 型肝炎ウイルスキャリアの患者（HBs 抗原陰性の患者の付記あり）」2006 年 12 月）。	2011 年 9 月 右乳房部分切除術 2012 年 10 月 右人工膝関節置換術
--	---	---

2013 年 4 月 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会は『B 型肝炎治療ガイドライン（第 1 版）』を公表し、その中で「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」を示し、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においても HBV 既往感染者における HBV 再活性化について注意喚起を行った。その後、2014 年 5 月、2017 年 8 月、2022 年 6 月に改訂を行った。 2013 年 9 月 日本医療機能評価機構の第 34 回報告書で「リツキシマブ製剤投与後の B 型肝炎再活性化に関連した事例」を取り上げた。 2015 年 1 月 エンブレルとゼルヤンツの添付文書に既往感染者についての内容が追記された。	2015 年 6 月 化学療法部運営協議会は、化学療法(抗がん剤投与)中の HBV キャリア、及び既往感染者に対し HBV スクリーニング検査実施状況調査を実施、内服抗がん剤患者を含めた全患者に対して HBV 関連スクリーニング検査を推奨する方針とした。 2015 年 10 月	
--	--	--

2017 年 3 月 日本医療機能評価機構の第 48 回報告書で「免疫抑制・化学療法による B 型肝炎ウイルス再活性化に関連した事例」を取り上げた。 2021 年 2 月 日本医療機能評価機構の医療安全情報 No.171「免疫抑制・化学療法による B 型肝炎ウイルス再活性化」を発出	薬剤師は(化学療法)レジメン監査時に、HBV スクリーニング検査実施の有無、及び HBV 既往感染者における HBV-DNA量のチェックを開始した。 2015 年 12 月 化学療法運営協議会は HBV スクリーニング検査実施状況を再調査 2016 年 3 月 化学療法部運営協議会で HBV スクリーニング検査状況の報告と実施を再周知した。 2019 年 9 月 患者安全推進部は HBV 既往感染の関節リウマチ患者(2016 年転院)が HBV 再活性化を来した事例から、医師 PSM 会議にて HBV 再活性化のリスクについて重要伝達事項として通達した(整形外科医局会で共有されたが整形外科 A 医師は記憶していない)。	2019 年 11 月 左乳癌部分切除術
---	--	---------------------------------

資料 B型肝炎ウイルス再活性化に注意を要する薬剤の使用歴、検査結果の推移

