

## 薬事

## 温故知新

## 第23回

ウシ心嚢膜による  
抗酸菌様細菌感染事件

1999年のウシ心嚢膜（しんのうまく）による抗酸菌様感染は、マスメディアにはほとんど注目されなかったが、医療機器であり、かつ生物由来製品による感染事件として、その後の生物由来製品の安全性確保を考えるきっかけの一つとなった事件である。医薬品についてはよく知られていた副作用等が、医療機器（当時は薬事法上、医療用具と呼ばれていた）についても起こることを認識させた。

また、米国からの輸入品であり、米国においても類似の有害事象が起きていたにもかかわらず、米国では特に問題視されていなかったため、わが国が原因の究明をし、対策を講じた事件である。

## 原因未確定でも使用に関して注意喚起を

ウシ心嚢膜は、1987年に医療用具として輸入販売承認されている。この製品は、開胸手術時に使用し、手術後の心筋保護又は再開胸時の癒着を防止することを目的として、代用心膜、血管修復、中隔欠損補修等に使用するものである。ウシの心嚢膜を処理したもので、米国からの輸入品である。この製品は、製品の表面についてのみ滅菌処理が行われており、内部の滅菌が不十分であったことが後に判明したため、2001年に販売中止になった。

不具合（副作用）が明らかになった発端は1999年10月、ウシ心嚢膜を心臓手術に使用していた医療機関から、手術後の経過がどうもおかしい、使用したウシ心嚢膜が原因ではないかとの報告が厚生省や企業に上がってきたことである。代用心膜として使用した患者に、遅発性の無菌性皮下膿腫（縦膜炎）が起きたというものである。その後の調査で、同様の発症例が複数の医療機関より報

告された。同年12月に、厚生省は原因の確定は出来ない段階ではあったが、医療機関に対し代用心膜として使用しないよう注意喚起した。

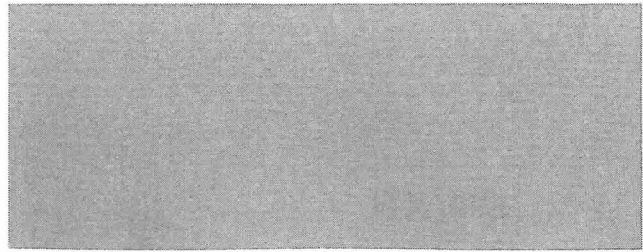
通常の菌の培養試験では原因菌らしきものは見つからず、ウシ心嚢膜の抗原性（アレルギー反応）も疑われたが、その後の調査で、原因はどうかや抗酸菌らしいということになった。抗酸菌は培養が困難なものが多く、また、院内感染の可能性も疑われた。しかしながら、複数の病院で同様の報告があったことから、おそらく院内感染ではないだろうと考えられた。その後、抗酸菌専門の研究機関での原因究明で抗酸菌が見つかり、原因が明らかになった。

## 抗酸菌が原因と確定し、更なる情報提供を

この製品は米国からの輸入品であることから、2000年1月にFDAに対し、米国での同様の症状の発生状況を問い合わせた結果、ウシ心嚢膜を女性の尿失禁等の泌尿器関係の手術に用いたところ、手術後しばらくたってから、手術部位が化膿のような状態になる遅延性の不具合発生報告が複数来ていることが明らかになった。しかしながら、FDAは特段の措置は行わないとの情報を得た。

その後、2月には、輸入業者の保存サンプルから抗酸菌が検出されたことから、厚生省は回収措置を命じた。更に3月には、患者の浸出液より抗酸菌が検出され原因が明らかになり、関係業者に対して医療機関へ更なる情報提供、患者のフォローアップの徹底、因果関係の調査の徹底を指示した。

更に情報を徹底するため、9月には「医薬品医療機器安全性情報（No. 162）」により、次のような内容の検討



結果の情報提供が行われた。

- ① 総使用枚数は 3,156 枚、使用施設数は 137 施設、健康被害は 13 施設で、62 例の遅発性皮下膿症（縦膜炎）が発生、発症までの期間は 1 週間から 51 週間までと幅がある
- ② 国内 3 施設において原因病原菌（抗酸菌と思われるが確定できず）の同定試験が行われたが、培養が困難であり、同定できなかった
- ③ 同一製品を用いた施設間での発生に偏りがあるが、他製品では発生していないため、当該製品の関与を否定できない

その後の経過は更に複雑なものであった。2001 年 3 月の「医薬品医療機器安全情報（No. 165）」で、追加検討結果の情報提供が行われた。

- ① 一部の製品と患者から摘出した製品より、同一 DNA パターンのサルモネラを検出した
- ② 検査した未使用の製品の全てから、1~2 種類の菌を検出した
- ③ 当該製品の使用による異物に対する一般的な反応に加えて、菌感染症を発症する可能性も否定できない
- ④ 製品の表面からは菌が検出されず、内部から検出されることから、菌は製品の深部に存在することが示唆される
- ⑤ 当該製品による健康被害は、深部に潜在していた菌が製品表面に移行した後、発症した可能性は否定できない
- ⑥ 当該製品については、製造工程の見直しを行い、無菌バリデーションが確立し、安全性が確保される

改善が行われるまで販売は認めないことが適当である

#### 薬事法改正で生物由来製品の製造管理を強化

おそらく、ウシ心嚢膜は製造の過程で十分に滅菌されていなかったため、深部に生存していた細菌が手術後表面に移行して増殖し、発症させた可能性が高い。このような結論に到達するまで試行錯誤的な検討が行われた。輸入製品であること、医療機器に分類される生物由来製品であったことが、原因の究明を困難にした。

この教訓は、2003 年の薬事法改正における生物由来製品の製造管理等の強化策や、2005 年 4 月に施行された、外国製造所に対する GMP 査察強化等に生かされている。

わが国では、生物由来製品による健康被害事故が度々起きているが、そのような事故をできる限り防止するため、改正薬事法において、他の改正に先駆けて、2003 年 7 月から施行されている。

バイオテクノロジーを応用した製品は今後ますます有用な医薬品や医療機器として開発される可能性があり、疾病の画期的な治療や予防効果が期待される一方で、製品由来の感染症の危険性が常に内在している。

わが国では医療機関からの情報に基づき困難な原因究明が行われ対策が講じられたが、わが国から情報の提供を受けた FDA では有害事象報告が上がっていたにもかかわらず特段の措置が講じられなかったことは、安全対策に対する医薬品規制当局の姿勢の違いを示しているようで興味深い。

（土井 脩 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長）