

トロンビン点滴静注による事故死の一部検例

岡山大学医学部法医学教室 (主任：石津日出雄教授)

石津日出雄, 宮石 智, 山本 雄二, 高田 真吾

(平成5年6月28日受稿)

Key words: トロンビン, 肺動脈血栓症, 医療事故

結 言

局所止血剤トロンビンは通常の結紮や電気凝固により止血の困難な小血管や毛細血管あるいは実質臓器からの漏出性出血 (oozing bleeding) に対して著効を示すため, 各種外科手術に伴う出血に対して広く用いられており, また上部及び下部消化管出血の止血にも使用されている。使用法は通常, 出血局所に生理食塩水で溶かした溶液を噴霧するか注ぎかけるか, あるいは粉末のまま散布するからであり, 上部消化管出血の場合は適当な緩衝剤に溶かした溶液を経口的に投与する。トロンビンは血管内に入ると血液を凝固させるので, 静脈内に注入しないこと, またアナフィラキシーを起こすおそれがあるので, 静注はもちろん皮下・筋肉内注射も行わないことと注意されている¹⁾。要するにトロンビンは注射してはならない薬剤である。私どもは最近, 大腸ポリープ摘出手術後の止血剤の点滴液中に誤ってトロンビンが添加されたために容態が急変して死亡した疑いのある患者につき司法解剖を行ったので, その概要を報告する。

事 例 の 概 要

63歳男性, 19xx年7月xx日午後2時30分頃から内視鏡下で大腸のポリープの摘出手術を受けた。手術終了直後の午後3時30分頃より手術部位からの出血防止のため止血剤の点滴が開始されたが, 薬剤としてアドナ 50mg/10ml 2 A, トランサミン S 1g/10ml 1 A の他, 誤まって局所止血剤トロンビン 10,000単位1バイアルが点滴液中に注入された。患者は術後自力で起き上が

りストレッチャーに乗って病室へ帰り, 自分でベッドに移り移ったが, その直後ショック状態となり呼吸停止を来した。直ちに蘇生術が施行され呼吸が再開したが, 口腔内より出血が続き DIC が疑われた。午後5時30分の血液検査の結果はプロトロンビン時間80秒以上, APTT 200秒以上, FDP 320 μ g/ml 以上, フィブリノーゲン



図1 右上腕の皮静脈を切り開くと, 前腕上方部の注射部位より中枢側の皮静脈内には血管を鉗型とした血栓を認めた。左上肢の皮静脈内には血栓は全く認められなかった。

25mg/dl以下, 血小板 $5.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ でDICと診断された。IVH ルート等からの出血が著明となり, 抗血栓剤ヘパリン, 血液凝固阻止剤ノイアート(アンチトロンビンⅢ), 蛋白質分解酵素阻害剤フサン等の投与も行われたが, 翌日午前4時30分に死亡した。点滴液中にトロンビンを注入した看護婦に対する業務上過失致死被疑事件として, 死亡の11時間後より死者の司法解剖が行われた。

主要剖検所見

身長164cm, 体重64.5kg, 体格中等, 栄養状態は佳良。全身の皮色前面はほぼ蒼白, 背面には死斑を中程度に出現。眼瞼結膜は血管網の充盈少なく, 各々に小溢血点1~3個。下口唇は濃暗紫色を呈し(皮下出血), 右鎖骨下部に穿刺痕とカテーテル留置のための縫合糸痕計5個とこれを中心に22cm×16cm大の濃暗紫色皮膚変色(皮下出血), 左鎖骨下部に7個の針痕(処置痕)



図2 右腋窩静脈内及び右鎖骨下静脈内に血栓を認めた。



図3 右鎖骨下静脈から上大静脈にかけて血栓を認めた。

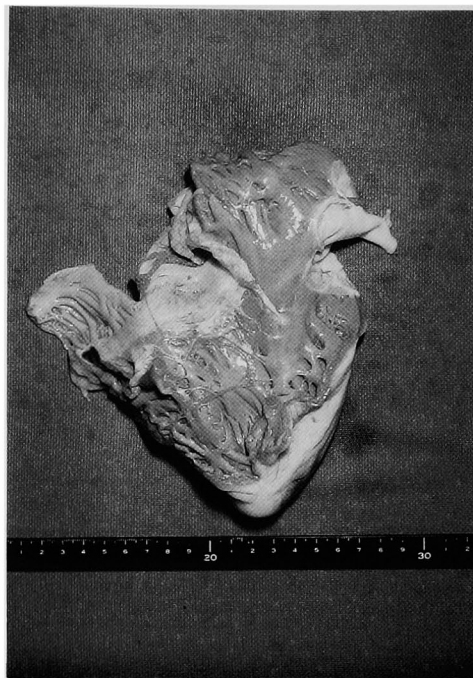


図4 右心房心室内に小フィブリン塊を認めた。



図5 左肺動脈内にフィブリン塊を認めた(矢印)。



図6 右肺動脈を切開して行くと、上葉及び下葉に向かう枝の中にフィブリン塊を認めた(各矢印の間)。

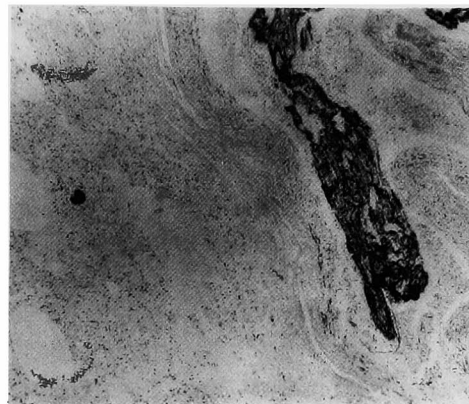


図8 細い肺動脈分枝内にも血栓を認めた(PTAH染色, $\times 25$)。

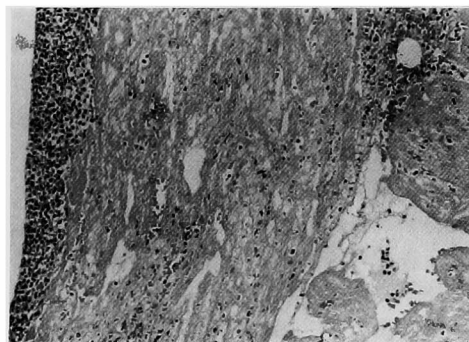


図9 右心腔内の血栓：周辺部に白血球の浸潤を認めるが器質化はない(HE染色, $\times 55$)。

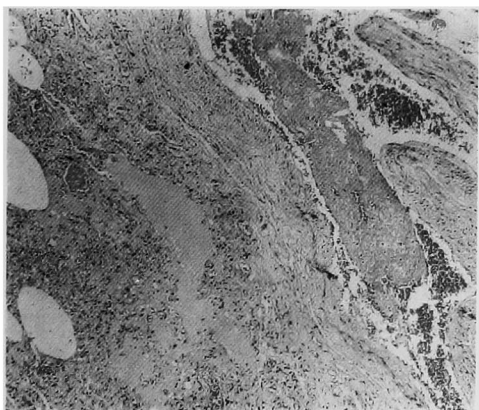


図7 細い肺動脈分枝内にも血栓を認めた(HE染色, $\times 25$)。

とこれを中心に $15\text{cm} \times 13\text{cm}$ の暗紫色乃至淡青色皮膚変色(皮下出血)を認める(DICによる出血傾向による)。右前腕前面上外側部の点滴部位

の皮静脈に針痕を認め、これより中枢側の皮静脈内には血管を鑄型とした新鮮な血栓を認める(図1)。右腋窩静脈内及び右鎖骨下静脈内にも血栓を認め(図2, 3)、上大静脈から右心房にはフィブリン塊を含む流動性血液を認める。右心房内には小血栓、右心室内壁にはフィブリン塊を付着する(図4)。左肺動脈内には長さ3.5cm太さ0.5cmのフィブリン塊(図5)、右肺動脈内では上葉に行く枝に肺門部から7cmの処まで、下葉に行く枝には肺門部から5cmの処までフィブリン塊(図6)を認めた。組織学的にも左右肺の肺動脈分枝内には血栓(図7, 8)が認められた。血栓には白血球浸潤はあるが器質化はなかった(図9)。心臓左冠状動脈に内腔の50%を狭窄する動脈硬化があった。大腸のポリープ

摘出部位については、6箇所中1箇所に胡桃大粘膜下出血を認める他は特に出血はなかった、この他には特に病変は認められなかった。

点滴残液の検査

500mlの容器の中の点滴残液(150ml)につきヒト血漿凝固時間法によりトロンビン含有の有無及びその力価を調べたところ点滴残液1ml中に8～16単位相当のトロンビン活性の存在が証明された。

考 察

本件のように医療事故の疑いで司法解剖を行った場合は、先づ死因を明らかにし、病死であるのか外因死であるのかという死亡の種類を区別しなければならない。更に医療行為(この場合は医療ミス)と死亡との間に因果関係があるか否かにも答えなければならない。解剖時の肉眼所見では、右前腕前面やや上外側部の注射部位より中枢側の皮静脈から右腋窩静脈及び右鎖骨下静脈更に上大静脈にかけて血栓を認め、右心房心室内及び肺動脈内にフィブリン塊を認め、組織学的に肺臓の分枝内にも血栓が認められており、本屍の場合肺動脈が血栓で閉塞されたことが死因になったものと考えられた。ここで注意すべきは、血栓形成の結果二次的に起こった線維素溶解現象の亢進により死後も血栓の溶解が行われ、剖検時には死亡時よりも血栓が小さく少なくなり、あるいは消失していた可能性があることである。死亡前に出血傾向が現れDICの診断が下されている点を考慮するとこの可能性は極めて高い。季節は7月であり、死後解剖まで遺体は室温にあったらしく解剖開始時に体温が29.5℃あり、剖検室の室温が27℃では、死後剖検までの11時間、更に剖検中の数時間の間にも血栓は溶解しつつあったものとする。ところで、肉眼的解剖所見で1つ重要な点は、血栓のある右上肢の静脈に対応する左上肢の静脈内には少量の流動血を認めるのみで血栓形成が全く認められなかった点である。このことにより右上肢の静脈内へ注入された薬剤が血栓を形成したことが証明されたといえる。また血栓の組織学的所見では生体反応としての白血球浸潤

は認められたが器質化はなく、生存中に形成された新鮮な血栓であることを示していた。本屍は大腸ポリープの摘出手術を受けているが、手術部位からの出血は殆どなく、手術そのものは問題なく行われていた。心臓の左冠状動脈に内腔の50%を狭窄する程度の硬化を認めたが、心筋に著変はなく、死因との関係はないものと考えた。医療処置としての手術痕、針痕、気管内挿管に伴う小損傷を認める他には、特に損傷は認められなかった。

本屍への点滴静注液中に誤って添加されたとされるトロンビンはフィブリノーゲンに直接作用してこれをフィブリンに転化する働きがある。従って、トロンビンは血液中にフィブリノーゲンが存在すれば出血局所の血液を急速に凝固して損傷血管を閉塞し、血小板の存在のもとに凝血塊は収縮して血管断端からの出血を完全に止める。このような作用があるため、臨床的には局所止血剤として、通常の結紮や電気凝固によっては止血困難な小血管や毛細血管及び実質臓器からの漏出性出血の際に使用されている。しかし、血管内に注入されると流血を凝固させ、血栓を作ってしまう恐れがあるため血管内投与は禁じられている。本件で使用されたとされるトロンビンのバイアルにも赤地に白文字で「注射を禁ず」と書かれていた。

本件の場合死者の司法解剖の他に、点滴の残液を鑑定資料として①資料にトロンビンが含有されているのか、含有されておればその濃度、②資料を体内に注入した場合、約何mlで死亡する原因となり得るか、についても鑑定を求められた。

資料の点滴残液はポタコールR500mlの容器に入った黄色の水溶液150mlであった。液の黄色はアドナによるものと認められた。トロンビンの有無及び力価の測定は、ヒト血漿の凝固を促進させるか否か、またその促進の程度を凝固時間でみた。その結果、既に記したように点滴残液1ml中に8～16単位相当のトロンビン活性の存在を認めた。

次には、この資料(点滴液)を体内に注入した場合、何mlで死亡する原因になるかについて考察しなければならないが、トロンビンを人体

内へ注入することは通常有り得ないことで、どの位の量を注入すると死亡するか、その最小致死量について基礎となる人体のデータはない。過去の誤投与による死亡例で投与量及び投与の速度が分かれば参考にはならないが、著しく高単位のものが投与されておれば致死量をはるかに上まわっているため、本件の場合の参考にならない。それよりも、そもそもトロンビン静脈内投与による死亡例については、押田²⁾が指摘しているように実際は臨床の現場ではかなりあると思われるが、臨床側からの症例報告はなく、法医学方面で大谷ら³⁾の剖検例の報告をみるのみである。大谷らの事例は83歳で体重41 kgの女性に2万単位のトロンビンを点滴用コネクターチューブから注入したものであり、5分後に症状が現われ、15分後には自発呼吸が停止している。この事例は致死量をはるかに上まわった大量のトロンビンが短時間内に静脈内に投与されたケースであるとの印象を受ける。

動物実験ではあるが、体重70 kgのヒトに対し1000単位のトロンビンを静脈内投与したのに相当するものとして、ウサギの体重1 kg当り14.3単位のトロンビンを静脈内投与すると、ウサギは30秒以内に死亡し、心臓、肺臓、肝臓を含む全身の血管内に血栓が認められたという報告がある⁴⁾。ヒトとウサギの凝固系を同一に論ずることはできないが、今仮に動物実験の値を適用すると、死者は体重64.5 kgであるから、理論上は1000単位×64.5 kg/70 kg=921.4単位で、920単位程のトロンビンを静脈内に投与されると致死的となる。500 mlのポタコールR点滴液の中に、アドナ50 mg/10 ml 2 A、トランサミンS 1 g/10 ml 1 A、それに当初よりトロンビン1万単位の溶解液（恐らく溶解液10～20 ml）を添加したとすると、点滴液の全量は540～550 mlとなる。点滴液が550 mlあったとするとこの液1 ml中には18.18単位のトロンビンが含まれていることになり、この点滴液を約50 ml点滴すると致死的となる。実際に私どもが点滴残液を検査したところ1 ml中に8～16単位のトロンビン活性が証明されたが、この値を基にしても資料の液を100 ml前後（計算上は57.6～115 ml）注入すると致死的になる。残液検査のトロンビン活性がやや低値なのは、

押収された後鑑定を嘱託されるまでの約1日間資料が室温にあったこと及び鑑定受託後検査の計画を立て試薬をそろえ検査に着手するまでの約1週間資料を冷蔵庫内に保存していたことにより、調製直後よりも活性が低下していたためと考える。生物製剤では溶解後長時間置くと無菌的に冷所に保存しても活性が低下するおそれがある。さて、点滴残液が150 mlであるからその容器で使用された点滴液の量は400 mlである。医師の指示のないトロンビンが添加されたのは点滴の途中らしいが、トロンビンの添加された点滴液は300 ml程度は使用されているようであり、私どもの測定した活性値を基に計算すると少なくとも血管内に2400～4800単位のトロンビンが注入されたことになる。2単位のトロンビンはヒト血漿1 mlを15秒で凝固させる⁵⁾から、2400～4800単位のトロンビンは1200～2400 mlの血漿を15秒間で凝固させることになる。従って全血では2～3 l即ち循環血の約半分量を15秒間で凝固させうることになろう。点滴で注入する場合は投与に時間がかかるため凝固時間が長くなり、動物実験から単純に類推計算したトロンビン920単位、資料の点滴液100 ml前後で直ちに致死的になるとは言えないものと考えますが、いくら幅を持たせてもトロンビン2400～4800単位、資料の点滴液300 mlは十分致死的な量であると考えざるを得ない。このようにトロンビン残液の検査成績の方からみても死者はトロンビンの点滴静注により死亡した可能性が高いと考えられる。

以上剖検所見及び点滴残液のトロンビン活性の検査値から、本屍の死因はトロンビン静脈内注入による肺動脈血栓症であると診断し、トロンビンの静脈内投与と肺動脈血栓症による死亡との間には医学的に因果関係があるものと判断した。

結 語

トロンビンを点滴液中に誤って添加したため患者が肺動脈血栓症で死亡した剖検例につき、剖検所見と共に点滴残液のトロンビン活性値について述べ、トロンビン静脈内投与の生命への危険性につき考察した。

この一例報告が医療関係者の注意を喚起し、
同種の事故の予防に役立つことを願う。

本論文の要旨は第77次日本法医学会総会（福岡，
1993）において発表した。

文 献

- 1) 日本医事情報センター編：トロンビン；日本医薬品集 医療薬，薬業時報社，東京（1992）pp 796—797.
- 2) 押田茂實：医事紛争の現状と予防対策. 通信医学（1991）**43**，455—473.
- 3) 大谷 勲，武内康雄，松浦一也，蔭 秀研，永井 淳：トロンビン静注により死亡した1剖検例について，法医学の実際と研究（1991）**34**，155—160.
- 4) Wesley JR and Wesley RE：A study of the lethal effects of intravenous injection of thrombin in rabbits. Ann Ophthalmol（1990）**22**，457—459.
- 5) 石館守三他監修：トロンビン；第十二改正 日本薬局方解説書，広川書店，東京（1992）pp D 691—695.

**An autopsy case of accidental death from
erroneous drip infusion of thrombin**

**Hideo ISHIZU, Satoru MIYAISHI,
Yuji YAMAMOTO and Shingo TAKATA**

**Department of Legal Medicine,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan**

(Director : Prof. H. Ishizu)

A 63-year-old male died in the hospital from erroneous drip infusion of thrombin, a local hemostatic, after polypectomy for intestinal polyposis. At autopsy, thromboses were observed in the cutaneous veins of the right arm, the right axillary vein and the right subclavian vein, and soft fibrin clots in the superior vena cava, the right atrium, the right ventricle and the pulmonary arteries. Thrombi were also found in the rami of the arteries in both lungs under the microscope. Leucocyte infiltration was recognized in the thrombus, but no organization. This finding shows that the thrombi were fresh. The remainder (150ml) of the drip solution was analyzed for thrombin activity and 8 to 16 units of thrombin activity per ml were demonstrated. From these results, the cause of death was considered pulmonary thrombosis due to intravenous administration of thrombin.