

釧路孝仁会記念病院特定認定再生医療等委員会 2022 年度第 2 回委員会記録

日時 令和 4 年 11 月 5 日 (土) 15 : 00 ~ 17 : 50
 場所 アイン薬局 (孝仁会記念病院店) 2F 会議室
 北海道釧路市愛国 191 番 212

委員会成立の確認

出席委員は以下のとおり

| | 氏名 | 性別 | 構成要件 | 設置者との利害関係 | 出欠 |
|--------|--------|----|------|-----------|----|
| 委員長 | 瀬上 清貴 | 男 | ⑦ | 無 | ◎ |
| 委員 | 横山 繁昭 | 男 | ① | 有 | × |
| | 端 和夫 | 男 | ② | 無 | ◎ |
| | 佐野 俊二 | 男 | ② | 無 | × |
| | 齋藤 孝次 | 男 | ③ | 有 | △ |
| | 大星 茂樹 | 男 | ④ | 無 | ○ |
| | 杉本 弘文 | 男 | ④ | 有 | △ |
| | 簗島 弘幸 | 男 | ⑤ | 有 | ○ |
| | 栗屋 剛 | 男 | ⑥ | 無 | ◎ |
| | 古川 和 | 女 | ⑧ | 無 | × |
| | 金谷 恵子 | 女 | ⑧ | 無 | ○ |
| | 丸山 時己子 | 女 | ⑧ | 無 | ○ |
| 逢坂 千恵子 | 女 | ⑧ | 無 | ◎ | |

構成要件：①分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家
 ② 再生医療等について十分な科学的知見及び医療上の識見を有する者
 ③ 臨床医（現に診療に従事している医師又は歯科医師）
 ④ 細胞培養加工に関する識見を有する者
 ⑤ 法律に関する専門家 ⑥ 生命倫理に関する識見を有する者
 ⑦ 生物統計その他の臨床研究に関する識見を有する者
 ⑧ ①～⑦以外の一般の立場の者

出欠：

- ◎ 出席、かつ当該再生医療等提供計画に関与しない委員
 - Zoomにて出席、かつ当該再生医療等提供計画に関与しない委員
 - × 欠席した委員
 - △ 出席したが、申請者のため疾病等報告の審議・議決には不参加
- 成立要件（省令第 63 条）1～5 に基づき委員会の成立を確認した。

(事務局)

本日の出席委員を報告します。対面開催の会場参加が4名、Zoomでの参加が4名、委員会の成立要件となる出席必要委員は出席されています。

なお、委員ですが今回は当事者としてオブザーバー参加者となる方が2名です。議事録署名人は逢坂委員にお願い致します。

それでは、2022年第2回特定認定再生医療等委員会を開催します。

本日の議題は「8月30日に発生した疾病等報告について」です。

「自己脂肪(組織)由来間葉系幹細胞を用いた脊髄損傷の治療」(計画番号:PB1160001)

申請者:釧路孝仁会記念病院 院長 稲垣 徹 先生

実施責任医師:釧路孝仁会記念病院 理事長 齋藤孝次先生

(委員長)

議事に入らせていただきます。

この事例は、2015年度第2回の特定認定再生医療等委員会(2016年1月10日開催)で承認した提供計画「自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた脊髄損傷の治療」により幹細胞投与を受け、その当日8月30日に死亡された事例です。その後、10月19日に委員長に報告、委員会あてに別紙様式第一疾病等報告書の提出があったものです。経過について、齋藤医師から報告をお願いします。

<事実経過の確認>

(齋藤医師)

当日の経緯を申し上げますと脊髄損傷の治療目的で15時に幹細胞を投与、特変なく終了したため帰宅しました。その後、17:07に胸苦を訴え、すぐに家族が救急車を要請、救急隊が自宅到着時に心肺停止を確認、モニター初期に波形で心室細動を確認、直ちに心肺蘇生を開始した。直流除細動器を3回施行するも蘇生せず、17:32に当院搬入時、モニターは心停止。自動心臓マッサージを実施、気管内挿管を行い、心肺蘇生を試みるも心拍再開が得られず、18:12に死亡を確認しました。

(委員長)

今の話の確認ですが、この患者への幹細胞投与は、初回ではなかったということですが。

(齋藤医師)

7回目の投与です。

(委員長)

7回のうち1回目から6回目までは問題なく投与を終えているんですね。

<厚生局及び委員長への報告が遅れた理由についての確認>

(委員長)

この問題については死亡事例なので、直ちに委員会と厚生労働省へ報告する義務があったわけですが、それが遅れたということが1つ大きな問題となります。再生医療等安全確保法第18条によれば、死亡の場合には省令第35条により7日以内に提供機関の管理である病院長は疾病の報告を厚生労働省に対して行うことになっています。私たちの委員会に対しても同第17条

により同時に報告をして、委員会を開かなければならないところです。

報告が遅れたのはどうしてでしょう？

(事務局)

疾病等報告について7日以内という認識がなくて、病理の所見が出た上で委員会に報告っていう風にちょっと勘違いしておりました、病理所見が出てから委員長に相談してということになりました。

(委員長)

分かりました。私の方には10月19日に事務局から電話で報告を受けましたが、8月30日に投与した症例で、7日以内ではないので、急ぎ委員会を開く必要がある。

その際にわたしの方から、委員会の日程調整とともに、同一の提供計画による治療を当分の間、休止するよう指示しました。

その後、厚生局へ報告を行っているか確認を取ったところ10月22日の時点で報告の必要性を失念して、まだ」ということだったので、直ちに厚生局へ報告するよう伝えました。

その後、24日に厚生局に報告を入れ、その後、厚生局の担当者とやり取りしていると聞いております。

<医学部会の設置と事前検討に関する議事録の確認>

(委員長)

今回の本委員会では死亡事例に関して幹細胞投与と死亡との間に因果関係があるかどうかについて、医学的な問題を検討しなければならないことになるので、本委員会を全員で開催する前に医師である、端委員、横山委員と私瀬上、実施責任医師の齋藤医師に参加いただいて医学的に課題を検討し、検証すべき事項を列記することとしました。それが医学部会を急遽開催した趣旨ということです。3名の委員、特に、端委員、横山委員御両方の大きな役割はお手元の資料にある事項番号①～③の医学的検証に関する議論の前提となる意見を述べてもらうことで、本委員会における他の領域の委員が検討に参画しやすくなるものと考えました。

お手元に再生医療等委員会2022年度第1回医学部会議事録というのがあると思いますが、そうすることで10月26日に開催した医学部会での議事内容でございます。

検討の内容は議事録にございますが、次の通りです。

まず1つとして、再生医療等安全確保法に記載された「再生医療の提供に起因するものと疑われる疾病障害、もしくは死亡または感染症（以下、疾病等という）が発生した場合における対応の確認」です。

実施責任医師である齋藤医師から遅延したことについての謝罪の後、「死亡患者が自分の妻だったことで、死亡後に病院組織全体に混乱を生じさせてしまったことで、本件が法に基づく提供計画の実施に伴う死亡事例であったが、法第18条に基づく「疾病等報告」義務を失念してしまったこと、また、死亡原因に疑念があったので、死後、直ちに院外より、病理解剖の専門医（釧路赤十字病院病理医師 立野正敏：前旭川医科大学病理学教授）を招聘し、剖検及び病理診断をお願いしたところであり、その病理解剖組織診断（最終報）を受領したのが10月12日であったことによる。その後、速やかに委員長に報告することを指示したところです。」との報告を受けました。

確認した事項は（ア）として、本症例は法第 18 条にいう厚生労働大臣への報告を要するものであること、また報告義務者は病院長であり、その期限は死亡後 7 日以内となっていること。本件は死亡が 8 月 30 日から報告がされていないことを確認しました。また、病院長には、特定細胞加工物、製造事業者としての報告義務もあるということの確認もいたしました。

（イ）として、私ども特定認定再生医療等委員会としての役割についての確認をいたしました。疾病等報告を受けた際、特定認定再生医療等委員会において検討すべき事項については、実は議事のガイドラインがございません。再生医療等評価部会の下で検討された「再生医療等提供計画にかかる疾病等報告の取りまとめ」（第 61 回厚生科学審議会再生医療等評価部会議事録参照）を参考に以下 6 項目を抽出して列挙してみました。これを参照したいと思います。

まず、第 1 として、死亡に至った臨床プロセスが解明されているか、あるいは病理診断の内容が死亡に至るプロセスの説明が妥当と考えられるか、どうか。そのプロセスに再生医療提供計画が誘因または因果関係が考えられうる可能性があるのかどうか、後ほどこれについて臨床プロセスに沿ったご説明を受けるとともに、この辺りをどう考えたらいいのかということについて、端先生にご意見を承りたいと思います。

この点については、医学部会でも端委員及び横山委員にご議論いただいておりますので、そういう点も踏まえてよろしく願いいたします。

第 2 として、提供計画における科学的妥当性として検討した、実施を裏付ける科学的根拠に準拠して提供が行われたかどうかの検証です。

第 3 には、治療を行った医師の知識・技能・経験の評価として治療対象とする疾患とその治療を実施した医師の専門性との間のミスマッチがないかどうかの検証です。

第 4 として、細胞加工プロセス・保管プロセスの検証です。

本日資料が提出されていますが、予め確認させて頂いたところ問題はなかったと思います。

第 5 として、同一の提供計画により治療を受けている患者様に対する対応についてです。とりあえず自粛ということで中止して頂いています。これを今後どうするかを議論していきます。

第 6 として、提供計画継続の可否についてです。自粛として中断している状態を今後どうするか、中止にするのか再開するのか。

その他ですが、当該提供計画の実施を議論した 2015 年度第 2 回委員会が適切性を検証する必要があると考えます。その中には患者に対する説明書、想定される危険性についての記載について確認したいと思います。これについては栗屋委員が一番、よくご理解されていたと思います。よろしく願いいたします。

本委員会では「死亡事例の検証」について倫理や法律の先生方を含め、納得がいくように丁寧な議論をすることが必要だとの点で意見が一致いたしました。また、端委員から「そのためには、委員会に立野先生にご臨席いただいて、本症例のご解説をいただくのが良いのではないか」との発言があり、齋藤医師からも「そのように立野先生にお願いしたい」とのことであった。

（委員長）

残念ながら本日は立野先生のご都合によりご臨席はかないませんでした。

<病理解剖組織診断報告の内容の確認>

(事務局)

病理解剖の専門医（釧路赤十字病院病理医師 立野正敏：前旭川医科大学病理学教授）を招聘し、剖検及び病理診断をお願いいたしました。

その病理解剖組織診断（最終報）は10月12日に受領いたしました。

(斎藤医師)

解剖時に肺血管に塞栓が存在しないかどうかを解剖医にまず確認いたしましたが、「そのような所見はない」との話でした。その後も含めて4回確認しております。

病理解剖組織診断（最終報）については委員全員が確認していないと思いますので読みあげた方がいいのではないのでしょうか。

(委員長)

はい。病理解剖組織診断（最終報）については事前にお送りしてはいますが、改めて事務局から読んでいただけますか。

(事務局)

病理解剖組織診断（最終報）を読み上げる。

(委員長)

医学部会での議論における「死亡事例の検証」につきましてご報告を続けて読み上げさせていただきます。

(ア) 病理解剖組織診断報告書（最終報）につきまして

病理の専門医である横山委員から「病理解剖組織診断（最終報）を拝見すれば、解剖所見及び組織所見には塞栓についての記載がされていない。なかったということかと思われる」と指摘がありました。横山委員は続けて「報告書を拝見して、大変真面目に解剖をされ、的確な所見が書かれていると拝察いたしました。また、病理所見についても豊富に文献が引用されており、素晴らしい報告書であると実感いたしました。この解剖をされ、報告書の執筆にあられた方のお名前を確認すると立野正敏先生とある。先生は旭川医科大学病理学教室の前教授であり、真面目な解剖所見を書かれるとして大変高名な方です。釧路に行かれていたのですね。死因については、『心筋症に伴う不整脈が直接死因と考える』と書かれており、COVID-19 ワクチン接種により心筋に炎症を起こしたことが起因となった不整脈とし、根拠とする論文を添えて類推しておられる。」とのご意見が述べられました。

端委員からは「確かに、心筋の変性についての所見が書かれており、心臓、肺の梗塞についての所見は一切無いですね。幹細胞の注入によるものであれば、まず梗塞のリスクが一番高いとされている。この報告書では、むしろ、COVID-19 感染後心筋炎と COVID-19 ワクチン接種後心筋炎の類似性についての議論と、その機序について関連論文を並べて議論した上で、ワクチン後心筋炎がカテコラミン過剰により誘発された心筋炎との類似性があることに着目され、比較検討され類似性を指摘されている。さらに肺に認められたサルコイドーシス病変に注目され、ワクチン接種後1日から7週後に発症している症例を指摘され、その組織病変について本

症例との病理学的関連性にも言及されている。その上での診断であることに注目したい」との意見がございました。

(イ) 細胞提供リスクとの関連性について

端委員が続けて「脂肪組織由来間葉系幹細胞を培養して提供する際は動物実験において塞栓形成があったとされているため、人体に対してもそのリスクがあるとして慎重に対応することとしている。過去に肺塞栓を起こした事例も報告されている」と述べた。また「それゆえ、本提供計画の患者さんへの説明文書に『肺塞栓症のリスク』が記載されているはずだ」と注意喚起されました。

(参考として)

患者様への説明文書中「(2) 予想される副作用」には次のように記載されています。この治療法によって起きる可能性がある副作用は以下のことがあげられます。

- 1) 脂肪採取部位の炎症反応 (痛み、赤み、腫れなど)
- 2) 脂肪採取部位の皮下出血硬縮、瘢痕、色素沈着など
- 3) 細胞の点滴投与による肺塞栓

きわめて稀ですが、過去に脂肪由来幹細胞を投与した患者さんが、肺塞栓症で死亡したという報告があります。肺塞栓症は幹細胞静脈内投与の最も危険な合併症です。静脈投与の際にフィルターを用いるなど、予防措置を行います。発症した場合には、点滴治療の他、手術や集中治療が必要になることがあります。

(以下、略)

この説明書を作成する際の粟屋委員の発言が随所に活かされていると思われまます。

(委員長)

説明文書にも書かれている肺塞栓が起こる可能性があるということを視野に入れて、当初の委員会では考えていたという証拠でしょう。

そのような所見がないというのがこの省令に関する剖検中の所見に対し、口頭で確認されているということでした。

(端委員)

この点については重要だと思います。脂肪組織由来間葉系幹細胞は動物実験で塞栓形成の可能性が指摘されておりまして、一つのリスクとして考えられています。それが無かったという事実が指摘されているということになると思います。

<死亡に至った臨床プロセスの解明の検証>

(委員長)

最初に①死亡に至った臨床プロセスが解明されているか、あるいは病理診断の内容が死亡に至るプロセスの説明が妥当と考えられるかどうか。医学部会での議論は先ほど、報告したとおりですが、端委員、追加のご意見をお話いただけますか。

(端委員)

症状が出てから心停止に至るまでの時間が、非常に短いことから心筋症によるものと思われます。心筋症の発症が幹細胞投与によると考えるならば、時間が短か過ぎるような気がします。剖検報告にあるように COVID19 ワクチン接種後心筋症と考えるのが妥当と思われます。

(委員長)

先ほどのご意見の確認を改めてしていただいたわけですが。

私からは、心電図所見についてお話しさせていただきます。死に直結する不整脈 VF (心室細動) に至る不整脈で多いのは QT 延長症候群ではなかったかと考え、それを過去の心電図で確認させていただきました。QT 延長症候群というのは、心臓が収縮してもとに戻るときにカリウムを細胞に引き入れるときの電氣的な動きである再分極が遅くなることです。その再分極を起こしているときに次の収縮刺激信号があると突然、心臓が不規則な動きをすることになって、心停止を起こしてしまう。それが、この患者になかったかどうかを確認させていただきました。最初の入院から今回に至るまでの心電図のデータの中で、最初にとられた心電図は 2015 年のものですが、QT 延長は認められず、それに対する専門医の所見にも QT 延長については記載がなく、不整脈、心臓に問題がないと書かれていました。2017 年、QT の延長を起こし VT を併発したことによる入院歴があります。その原因については向精神薬の過剰摂取により、一時的に起こったものと記載されていました。その後、向精神薬の変更により、専門医の所見も心電図に問題が無い状態となっています。最近の心電図は 2019 年のものですが、特に QT 延長は認めていませんので、QT 延長症候群をずっと持っていたということではありません。よって、心電図上の問題、致死的不整脈を直前に予見することはできなかったと考えます。

齋藤先生、主治医以外の循環器の先生のご意見はこのようなことでよかったですでしょうか。

(齋藤医師)

不整脈性の心筋梗塞により VF になって死亡ということがありますが、心筋梗塞の所見、心臓に冠動脈には異常がなかったという病理医のお話です。ですから心筋梗塞もなかったと言えます。2019 年、腰の手術のための入院時検査での心電図、心エコーでは心臓の障害は認められておらず、その後も特に心疾患を思わせる症状はありませんでした。病理解剖では、心臓の変化を客観的にとらえています。心筋の変化は病理学的事象です。このため、致死的不整脈を生じたことが、直接死因と結論されています。その変化により死に至ったということが示されているのです。

(委員長)

心臓に関しての確認については、本省の方から厚生局を通して質問がきています。

病理解剖所見について下記の点についての確認をお願いしますということです。

①冠状動脈疾患の可能性に関する所見、例えば、冠状動脈の狭窄・閉塞の有無、認められた心筋病変と冠状動脈との還流域一致の有無等についての検討をしてほしいということです。

病理解剖医からの回答では「冠動脈疾患を思わせる冠動脈病変は認めなかった。心筋梗塞巣は認められなかった。」というお返事です。

また厚労省からの質問事項の 2 点目では、「COVID-19 心筋症の所見が認められ、それに注意が向けられたあまり、網羅的な病理所見の記載が疎かになっているように見えます。致死的不整脈の原因となりうる弁膜症などの所見はなかったのかという質問です。

これには致死的不整脈の原因となりうる弁膜症の所見は認めなかった。というご意見もいただいています。

さらに、病理解剖医から、肺塞栓症を思わせる所見は認めなかった。また、幹細胞投与が与えた病理学的変化として、特記すべきものは考えられなかったという追加のご意見もいただいています。

続きまして、臨床経過に関する検討の中で「死亡原因との関連性が考えられるかどうか病理診断の内容が、死亡に至る臨床プロセスの解明として妥当と認められるかどうか」、これを改めて確認したいと思います。端先生いかがでしょうか。

(端委員)

横山委員と一緒に病理所見が非常に厳密に書かれていると感心しました。わたしはこの内容に非常に納得しています。

(委員長)

病理解剖組織診断で一番上に書かれている肺臓の変化については、後半部で考察されており主病変の2番目のワクチン接種後サルコイドーシス類似病変につながっております。

心筋については書かれているとおりで、心臓、肝臓、腎臓についても検討されており、副病変にかかれているとおりです。

そういう意味で厚労省の質問の中にある「COVID-19 心筋症の所見が認められ、それに注意が向けられたあまり、網羅的な病理所見の記載が疎かになっている」という指摘は当たらないのではないかと思います。端委員いかがでしょうか。

(端委員)

わたしもそう思います。

(委員長)

横山委員からも同様のご意見をいただいています。

厚労省のご質問、ご意見は、ネガティブファインディング（徴候なし）をもう少し書いてほしかったということですね。

(齋藤医師)

その点については口頭で肺塞栓にしても心血管についても4回確認しています。剖検が終わった後と医学部会開催の前後、厚生労働省から質問があった時点の4回確認しています。

(委員長)

網羅的な病理診断が行われていることがよくわかりました。

それではつぎに臨床経過ですが、細胞投与から2、3時間で心停止に至ったわけですが、その経過。それを考慮の上、「投与された今回の脂肪由来間葉系幹細胞がどのような影響を与えたのか、与えていないのか？」それについての検討を委員会としていただきたいと思います。

病理の先生からはこの幹細胞投与が与えた病理的变化は特にはないのではないかと示唆されています。

(端委員)

いくら考えましても、幹細胞投与と死亡は結びつかないように思います。

もし、サイトカインストーム（免疫システムの暴走）が起きたとしても幹細胞が免疫反応におそらく働きをするはずですからね。このようなことにはならないはずですので、幹細胞投与後に発生した状態に惹起するというような作用をすることはちょっと考えられないように思います。

細胞投与と死因に関係はないと感じます。

(委員長)

はい。ありがとうございました。まずワクチン投与はいつされていますか。

(事務局)

9日前の8月21日にワクチンを接種されています。

(委員長)

コロナワクチン接種は8月21日で幹細胞投与は9日後である。

そのあたりについて。病理の先生は「ワクチン投与の1日後から既にもう心筋に病変起こるといふことはあるんだ」ということを明記されて、文献的な考察されて「1日から7週間後までの間に変化が生じているということ。9日の間に心筋症を生じるということはある」と書かれています。

端委員のご意見では、仮にワクチン接種によってサイトカインストームが起こったとしても、そこに「幹細胞を投与すると、そのサイトカインストームを鎮める方向に働くはずなので、幹細胞投与がサイトカインストームを刺激して更に悪化させて、心筋に炎症を起こして悪化させたということとは考えられない」ということをおっしゃっていただいたんですね。

いかがでしょうか？

(端委員)

その通りですね。

(委員長)

そんなことから発症当日、心臓で起こった経緯に対してまず幹細胞投与が直接的に影響を与えということはない。2番目として間接的に既に起こっていたかもしれないCOVID-19ワクチン投与による病理的变化を加速するという間接的なことも考えられない。

よって関係ないと断言してよいというお考えですね。

(端委員)

このCOVID-19で重症化した症例に培養した幹細胞を投与した治療も報告されています。

(齋藤医師)

さきほど端委員がおっしゃっていた幹細胞は治療の方に働く、それにも関わらず、死んだということが、大きいのではないかと思いますけどね。

(委員長)

幹細胞投与が治療に働くことはあり得るということですね。

この辺りまでのことについて含めて①の検討事項についてご意見いただけますか。

<因果関係の考察に関する議論>

(委員長)

栗屋委員、いかがでしょうか

(栗屋委員)

私の理解能力もありますが、民法ではいろいろと細かい因果関係論というものがありまして、ある事象があって、これがなければどうなっていたか。

例えば100mの崖から自殺しようと落ちて、90mの場所で打たれた瞬間亡くなった場合は因果関係はあるのか。

(齋藤医師)

それは証明できないのではないですか。打たれた時点で心臓が止まったとは誰も証明できないのではないですか。

(栗屋委員)

だから心臓に大きな穴があいたとか。

(端委員)

瞬間的に死ぬもんじゃないですから心臓は止まっても脳は生きていますから。

(栗屋委員)

何が死だっということにもなりますね。

感情的には幹細胞投与の影響がわずかにでもありそうな気がするんですけど、ですがそれが、違法だとか問題だということにはならないですけど。

素人から考えると時間的に近接しているので、幹細胞投与がなんらかの影響を与えていると考えるでしょうね。でも強い因果関係や直接的な寄与はしていないと思いますが、もしこの幹細胞投与がなければ、この時期に同じような亡くなり方はしていなかったのでしょうか。

強い寄与はなかったとしても何らかの影響はあるのではないか？という疑問は残るのでしょうか？残らないもののでしょうか。

(端委員)

その病理組織学的変化はある程度の時間がないと生じるものではないですね。心筋炎の組織変化は時間がないと起こりません。

(栗屋委員)

もう1点は「心筋炎とは言い難いというのが病理解剖の所見」ですが、心筋炎ではないが、心筋症であると使われていますが？

(齋藤医師)

心筋炎というのは炎症細胞の浸潤というのがあります。心筋症というのは炎症細胞の浸潤はありません。日本語では似ていますが、全く違うものです。

(栗屋委員)

違う言葉なんですね。

教えていただきたいのですが、「主病変が COVID19 ワクチン接種後心筋症」となっていますが、例えば幹細胞投与後心筋症とかいうのは考えられないですか？

(端委員)

COVID19 接種後心筋症はよく知られていますが、幹細胞投与後の心筋症というのは聞いたことがありません。

(栗屋委員)

COVID19 ワクチン接種後と書かれていますが、心筋症が起きたのは、幹細胞投与の後なので、幹細胞投与後心筋症とはならないのでしょうか？

(委員長)

一番直近に実施した幹細胞の投与直後に起こった心筋症なので、どうして幹細胞投与後心筋症とならないのか？というご質問ですね。

意味が時間的な経過の後というわけではなく、因果関係のある前後関係だということです。細胞投与と今回の死亡には因果関係がないということは先ほども議論されたと思います。

(齋藤医師)

病理の所見として心筋症という所見である。それが起こった原因は COVID-19 ワクチン接種後の

心筋症というのが過去の論文にあるということからこの心筋症であると判断したけれども、これまで幹細胞投与による心筋症という報告はないですね。

(端委員)

ないです。

(栗屋委員)

幹細胞投与がなかったらこのように死に至ることはなかったのでしょうか？

(端委員)

細胞投与があってもなくても、関係なかったんじゃないでしょうか

(栗屋委員)

なんらかの寄与度はなかったのでしょうか。

(端委員)

点滴を受けている際にはなんの異状もなかったわけですから、考えられないと思いますが。

(委員長)

幹細胞の投与は全国で数千例行われています。法律ができる前から行われています。法律ができる直前に京都で死亡事故がありました。肺塞栓症でした。その後、これが3例目か4例目です。

関係者は当然、関心をもって、原因が幹細胞投与によるものではないかとあらゆる面から検証すると思います。

わたしたちはそのための議論のきっかけとなるものを提供します。そこで幅広く検討を加えていかなければならない。幹細胞投与が致死的な不整脈をもたらす原因となるものがあるのかどうか、それとも致死的不整脈を起こすような心筋障害を起こすのかというようなことも検討していただいて、「直接的にも間接的にもつながらない」とお考えになった。

寄与するものを見ると、幹細胞投与が心筋症でQT延長症候群などを一過性に起こさせるような方向に働くのか、たくさんの薬で起こし得るQT延長症候群を幹細胞投与がさらに刺激するのか、それも寄与の一つとなり得るか。

しかし、幹細胞投与がQT延長現象を起こさせるという論文はありませんでした。また、そういった実験ないし、ネガティブな面からの考察もありませんでした。だから直接寄与はなかったのではないかと。そしてQT延長症候群を一時的にもっていたかもしれないけれど、直前の心電図をみてもQT延長所見は見られていない。あるいは臨床の経過の中で循環器の医師による事前の診断においても心電図にそういった所見はなかった。よって、様々な点から考えて、直接寄与はないという方向に医学的観点から確認しました。逆に皆様にそれは適切なのか、ご指摘いただいている次第です。

(栗屋委員)

因果関係がないということですね。相関関係、因果関係については色んなレベルがありますが、今回それがないのであれば、問題ないと思われそうです。

(端委員)

一般的に相関関係があるのではないかと考えるのが普通かと思いますが、いくら考えても因果関係は説明できないと考えられます。

(委員長)

簗島委員はいかがでしょう。

(簗島委員)

都合により 16 時 25 分で中座することをまず、お断りいたします。

法律実務家の立場でお話しますと、あれがなければ、これなしといった栗屋委員がおっしゃっていた因果関係の問題ですが、幹細胞の投与がなければ死亡されなかったかということは、法律の専門家では分からないことなので結局は医学的な報告をもとに判断しなければならないと思います。「医学的に条件関係が認められないということであれば、因果関係はないと判断する」ことだと思います。

一つ、聞きたいのは心筋症については 2 時間ほどでは起きないというお話だったと思いますが、これくらいの病変が生じるにはどのくらいの時間を要するものなのでしょうか

(委員長)

1 日から 7 週間と書かれています。また、24 時間以内におきたという論文はなかったと言われることで、病理の先生は心筋症が幹細胞投与により起きたとの因果関係は無いと示唆されているのだと思います。

(簗島委員)

そうすると時間単位でこういうことは起きないという理解でいいですか。

(委員長)

病理の先生のご見解によればそういうことになります。

(簗島委員)

そのあたりで幹細胞投与の時点で既に病変が作られ始めているというのが各種、論文から示されているのであれば、私の考えでは仮に幹細胞投与があったとしても、その因果の流れはとまらないので幹細胞投与が今回の死亡に対して因果関係があるという話にはならないとおもいます。

(委員長)

有難うございました。

因果のながれは止まらないというのは、残念ではありますが、こういう事例の 1 面を一言で言い表していただいたと思います。

当初から 4 時 25 分までと聞いておりましたので、お話が聞けてよかったです。改めて感謝申し上げます。今後ともどうぞよろしくお願い致します。

大星委員はいかがですか。

(大星委員)

因果関係は否定されていると自分は考えています。

投与してから 2, 3 時間くらいで胸が苦しいという訴えがあって、肺塞栓の所見があったわけではないとのことなので、あまり投与による変化とは捉えていません。

(委員長)

有難うございます。簡単明瞭におっしゃっていただきました。

逢坂委員はいかがでしょう。

(逢坂委員)

皆さんの意見と一緒に因果関係はないと考えました。

(委員長)

有難うございました。丸山委員どうでしょう。

(丸山委員)

私も逢坂委員と一緒に、因果関係はないと思います。

(委員長)

有難うございます。金谷委員、いかがですか。

(金谷委員)

日頃の患者さんの病歴がわからないので私としては何も言えませんが、今のワクチンの副反応には色んな症状があると聞いています。ただ幹細胞投与と死因には因果関係はないような気がします。

(委員長)

因果関係については、どなたも無いというご見解を頂きました。この方向でご意見がまとまったと思います。

委員会として因果関係を検討してみたけれど、死亡と幹細胞投与との因果関係を示すような専門的な所見は見当たらなかった。よって因果関係ありとは断言できなかったという意見でよろしいでしょうか。

<提供の手順について提供計画に則って行われたかどうかの確認>

(委員長)

それでは次の議論に移ってまいりたいと思います。

本提供計画の案件審査に際し、科学的妥当性として「実施を裏付ける科学的根拠」を検討しましたが、それに準拠して提供が行われたかどうかの検証です。

提供の手順は提供計画に則って行われましたか？

(齋藤医師)

まず診断ですが、症状は下肢の運動障害、感覚障害、排尿障害が挙げられます。脊髄の障害によって、膀胱、直腸障害が起こっているということで、脊髄の専門医により脊髄損傷と診断されました。外科的な治療も行っているんですけど、なかなか脊柱の変形がよくなっておらず、その後、側弯の変形が起こって、再度、手術を検討しましたが、再生医療でよくなるのであればという本人の希望で再生医療を実施しました。

(委員長)

診断手順は適切に行われていますね。患者への説明はいかがですか？

(齋藤医師)

説明も充分行っています。

(委員長)

この方は7回目でしたが、毎回、説明していましたか？

(齋藤医師)

はい。説明を行っています。

(委員長)

同意書もとっているということですね。

(齋藤医師)

はい。

(委員長)

そして、脂肪吸引を行ったのはいつですか？

(齋藤医師)

脂肪吸引ではなく、脂肪採取ですが、1回の採取で複数回、解凍培養し投与できます。今回投与した細胞は2018年7月31日に採取した細胞ですが、これを冷凍保存し、培養して投与したということになります。

(委員長)

培養した細胞を本人のためにある程度、保存して使うということについて、適切性の議論を昨年行ったと思います。それが7回目の投与でしょうか。

保存した細胞を使うということは昨年、議論して変更届を出した提供計画ではありませんでしたか？

(事務局)

それとは別になります。

昨年、議論したものは、将来的に対象疾患になった際に当該提供計画での治療を希望する患者が再生医療を受けられることができるように変更届をだしたもので、その前から既に対象疾患になった患者に再生医療を実施するに当たっては、幹細胞を培養、冷凍保存し、複数回、投与する可能性があることについて、当初からの提供計画に記載されています。

(委員長)

提供計画の中に保存してあるものを使うことは書いてありますか？

(事務局)

書いてありますし、患者さんへ説明する際にもお話し、2回目以降の料金も提示しています。

(委員長)

思い出しました。昨年、変更届を出したものは、今、診断されているものではなくて、将来、かかる可能性があるから、今から凍結保存しておこうという話でしたね。

で、すでに採取されていて治療を受けている方がその後何回か実施するという事は計画書に書かれていますね。

(事務局)

はい。書いてあります。

(委員長)

では手順どおりに実施したということですね。培養、解凍した細胞を投与する前に体調などの確認はしていますね？

(齋藤医師)

診察の際に患者の状態を確認しています。

(委員長)

その際に異常はありませんでしたか？コロナワクチン投与後の変化もその時にはなかったのですね。

(齋藤医師)

特にありませんでした。

(委員長)

何らかの副作用が起こるような所見は臨床的にはなかったということですね。それで問題なく投与されたんですね。投与にはどのくらいの時間がかかりますか？

(齋藤医師)

はい。1時間ほどです。

(委員長)

15時に投与が始まって、16時すぎに投与が終了、終わった後の変化はなかったということですね。それで元気にお帰りになったという説明でしたね。

(齋藤医師)

そうです。

(委員長)

投与のプロセスはそこまでです。

以上で科学的根拠に準拠して提供が行われたと理解してよろしいでしょうか。

(全委員)

いいです。

(委員長)

ネガティブなご意見がないようなので、この点は問題ないと理解します。

<治療を実施した医師の専門性についての検証>

(委員長)

③に移ります。治療を行った医師、齋藤先生ですが、知識・技能・経験の評価として治療対象とする疾患とその治療を実施した医師の専門性との間のミスマッチがある可能性はありますか？今回の治療は先生の専門ですよ。

(齋藤医師)

私は脊髄脊椎の専門医です。

(委員長)

治療が行われた医師の専門性との間にミスマッチがあったと思われる方はいますか？

(全委員)

発言なし

(委員長)

全員一致でミスマッチがないとの理解でよろしいですね。

<細胞加工プロセス・保管プロセスの検証>

(委員長)

続いて、次項④、細胞加工プロセス・保管プロセスの検証になります。培養担当者からご説明をお願いします。

(杉本培養士)

これが実際に培養を行った際の工程表の履歴になります。こちらは今までもすべて同じ工程、

実施プロセスに従って行ってしまして製造の過程で細胞の増え具合が悪いとか、途中でコンタミネーション（汚染）を起こすとか、逸脱はありませんでした。

こちら最後のページが試験の結果ですが、コンタミネーションはありませんでした。当日、投与用の細胞を出荷する際の工程表ですが、凍結してある細胞から必要な本数を解凍して、注射筒に入れた状態で、細胞数、生存率を調べて提供計画に書かれている企画どおりのものを出荷しています。

（端委員）

同じような書類が何回も出てきていますけど。

（杉本培養士）

最初の工程はまず脂肪組織がクリーンルームに運ばれてきて、クリーンルームの中で酵素処理等を行い、（細胞を）分離分散させた上で、遠心を行い必要な分をとっていきます。それを播種します。最初は幹細胞が少ないので、数日かけて増やしていきます。その後、培地の交換、フラスコ内の観察等を行い、フラスコ内が細胞でいっぱいになりましたらフラスコからはがして、別の大きいフラスコや播種するフラスコを増やすなどをしながら、増殖させていきます。最終的に投与に十分な細胞が培養できましたらすべてを凍結保管しています。

保管は-80℃のディープフリーザーに保存することから始めますが、その後、液体窒素タンクに移動します。液体窒素タンクの中では、底の方に液体窒素の層があって、その上の基層での保管となります。

（委員長）

今、資料「培養実施報告書」に基づき詳細に説明を受けましたが、培養実施詳細の横に工程表、工程内容、実施者とあり、各ページともほとんど同じようなことが書かれていますが、よく読んでみると内容が少しずつ変わっていてストーリー性があることに気付かされます。

なお書式は当初（委員会設立準備期間に）、作成されたものです。

大星委員、いかがでしょうか？

（大星委員）

いくつか確認したい。

解凍投与した細胞は液体窒素にあったものか、ディープフリーザーにあったものなのでしょうか？

（杉本培養士）

この工程表にはありませんが、液体窒素から出したものです。

（大星委員）

継代は何継代目か分かりますか？

（杉本培養士）

4 継代目と 5 継代目です。

（大星委員）

一番最後の工程でサンプル保存していると思いますが、サンプルについて（細胞数の再検など）何か検討されましたか？

（杉本培養士）

いえ、今の段階では何もしていません。

(大星委員)

サンプルは残っていますね。で、この培養実施報告書だけど、17枚目のタイムスタンプがおかしい。下から3段目、1月31日2時からいきなり8時にとんでいる。何がありましたか、あるいはどうしてこうなっているのですか？

(杉本培養士)

確認します。

(大星委員)

25枚目の下の段も、2月2日の21時から8時にとんでいるので、こちらも確認してください。

(杉本培養士)

こちらも何があったのか確認します。

(大星委員)

製造施設の報告書をたぶん、作らないといけないのかと思いますので、その際には委員長と相談して作成してください。

(委員長)

報告書ですが、私は製造施設の管理者をしている病院長からと考えていましたが、違うんですか。

(杉本培養士)

厚生労働省に確認したところ、製造工程の中で明らかに逸脱があった場合に提出するもので、今回については出す必要はないという回答でした。

(委員長)

有難うございます。

(栗屋委員)

逸脱はあったのでしょうか

(杉本培養士)

現段階では、明らかな逸脱があったわけではないので提出は必要ないとのことですが。

ただ、この委員会での指摘で調査しなさいということになって、製造工程等での逸脱が発見されましたらその際に提出しなければならないということです。

(委員長)

わたしの理解と違っていましたが、厚生労働省からの回答がそのような内容であれば、こちらから積極的に報告していく必要はないでしょう。ただ、当委員会で今、このプロセスを検討したという事実は残しておいて、委員会としては逸脱があるとは言えないとの確認をしたということになります。

それから先ほど、ご指摘のあったサンプルが残っているので将来、厚労省のヒアリングや査察等で提供等を要求されるのであれば、それに応えていくのでよいのではないのでしょうかいかがでしょうか。大星委員、それでよいのでしょうか？

(大星委員)

はい、いいと思います。

(委員長)

検討しようとしている書式は残っている。必要であればこの工程表を提供できますとのことで

すね。皆様こういうことでいかがでしょうか。

(全委員)

特になし

<同一の提供計画により治療を受けている患者様に対する対応>

(委員長)

次は項目⑤の「同一の提供計画により治療を受けている患者様に対する対応」についてです。こちらは、自粛ということでストップするようお話しています。その対応でよろしかったでしょうか？

(栗屋委員)

因果関係がないのが認められたら実施という考えですね。

(委員長)

我々としては因果関係があるようには思えないが、厚労省からの判断を待ってから自粛を解くというのではいかがでしょうか？

(大星委員)

そのことですが、疾病等報告および重大事態報告の受付後の対応というのがあるんですけどヒアリングをして報告を行った後に評価部会に報告するという過程が本省にあるんです。評価部会の意見を踏まえ、必要に応じて許認可の判断をされることとなっていると思います。よって、評価部会の意見を聞いてではないと培養の再開はできないのではないかと思います。

(委員長)

事項⑤と⑥は密接に関連していると思いますが、委員会としては提供計画を中止する必要は感じなかったという意見となったわけですが、当分の間の自粛をどうするかは厚労省の評価部会の判断待ちということでまとめようということですね。

(栗屋委員)

ここでは、継続してよいという意見だけれども再開するのは厚労省の判断待ちということですね。

(委員長)

どのくらい時間がかかるか分かりませんが、今自粛することで困る患者さんはいますか。あるいは提供の直前になっている方はいますか？

(事務局)

採取の予定がある方は1名いますが、培養に入っている方はいません。

(委員長)

採取待ちの方に待ってもらうのは仕方ないですね。

(金谷委員)

継続するかどうかは厚労省の判断を待ってからになるとは思いますが、今までの定期報告等を

考えると、治療に期待を寄せている患者さんもおられると思うので、患者さんのためにもこれからも続けてほしいです。

<再度、疾病等報告の遅延について>

(委員長)

委員会の役割として予め想定できた事項①～⑥の検討を行い、全ての事項に全員一致で意見がまとまったと思います。

その中で問題を指摘すべき事項が一つございました。「疾病等報告が遅れた」ということは問われることであると思います。

栗屋委員いかがでしょうか？

(栗屋委員)

少なくとも故意ではなかった。過失ですから、わざと隠ぺいしていたわけではないので許されるのではないのでしょうか。

(委員長)

この法律の条項について十分、認識していなかったことは残念だということですか？

(栗屋委員)

そうです。

(端委員)

遅れたことにより誰かに迷惑をかけたわけではないと思いますけどね。

(委員長)

今回の事案が幸いにして、幹細胞投与と因果関係があるとは考えられない死亡事例であることを考えると疾病等報告の遅延は問題があったとしても非難する必要はないということで委員会の意見を取りまとめたいと思います。

(全委員)

賛成です。

(委員長)

これで委員会討論を終了させていただきます。どうも有難うございました。

(事務局)

委員の皆様、ありがとうございました。これにて委員会を閉会とさせていただきます。

以上