

**自家NK細胞療法関連  
*Pseudoxanthomonas mexicana*  
敗血症事例**

国立感染症研究所

# 経緯

- 9月30日(月) 医療機関Aで自家NK細胞療法を受けた患者2名が帰宅中に体調不良で病院に搬送され、2名は敗血症の診断で入院、集中治療を要した
- 10月3日(木) 特定細胞加工物を作成した医療機関B併設の細胞培養加工施設（CPC）が医療機関Aに、2名の無菌試験検体が陽性となった旨報告  
陽性となった微生物：*Pseudoxanthomonas mexicana*
- 10月22日(火) 認定再生医療等委員会における審査を実施
- 10月24日(木) 厚生労働省において、医療機関Aからの疾病等報告、CPCからの重大事態報告を提出
- 10月25日(金) 厚生労働省が、医療機関A・CPCに対し、当該再生医療の提供の一時停止を命ずる緊急命令を発令
- 10月29-30日 厚生労働省等が立入検査を実施（協力依頼により、国立感染症研究所（感染研）が同行）
- 12月24日(火) 厚生労働省が医療機関A・医療機関B・CPCに対し、改善命令を発令

# 症例

## 症例 1 生来健康な成人

- 投与 4ヶ月前に医療機関Bで採血を行い、CPCで細胞培養の上凍結
- 投与のため解凍ののち再培養されたが、投与日の変更のため再凍結
- その後再解凍



- 投与 2日前の中間体無菌試験と投与 1日前の出荷前無菌試験の後、最終投与物として調整
- 投与当日、最終投与物は、CPCから、医療機関A職員により、保冷剤入りのポーターで輸送（温度記録管理なし）
- 医療機関Aにおいて、特定細胞加工物に明らかな肉眼的汚染がないことが確認された後、冷蔵庫保管を経て、同日中に投与
- 投与後、帰宅中の体調不良により、病院に救急搬送



- 入院時の血液培養陽性
- *P. mexicana*と*Chryseobacterium taihuense*が分離

## 症例 2 生来健康な成人

- 投与 1ヶ月前に医療機関Bで採血を行い、CPCで細胞培養の上凍結
- 投与 2日前に中間体無菌試験と投与 1日前の出荷前無菌試験の後、最終投与物として調整



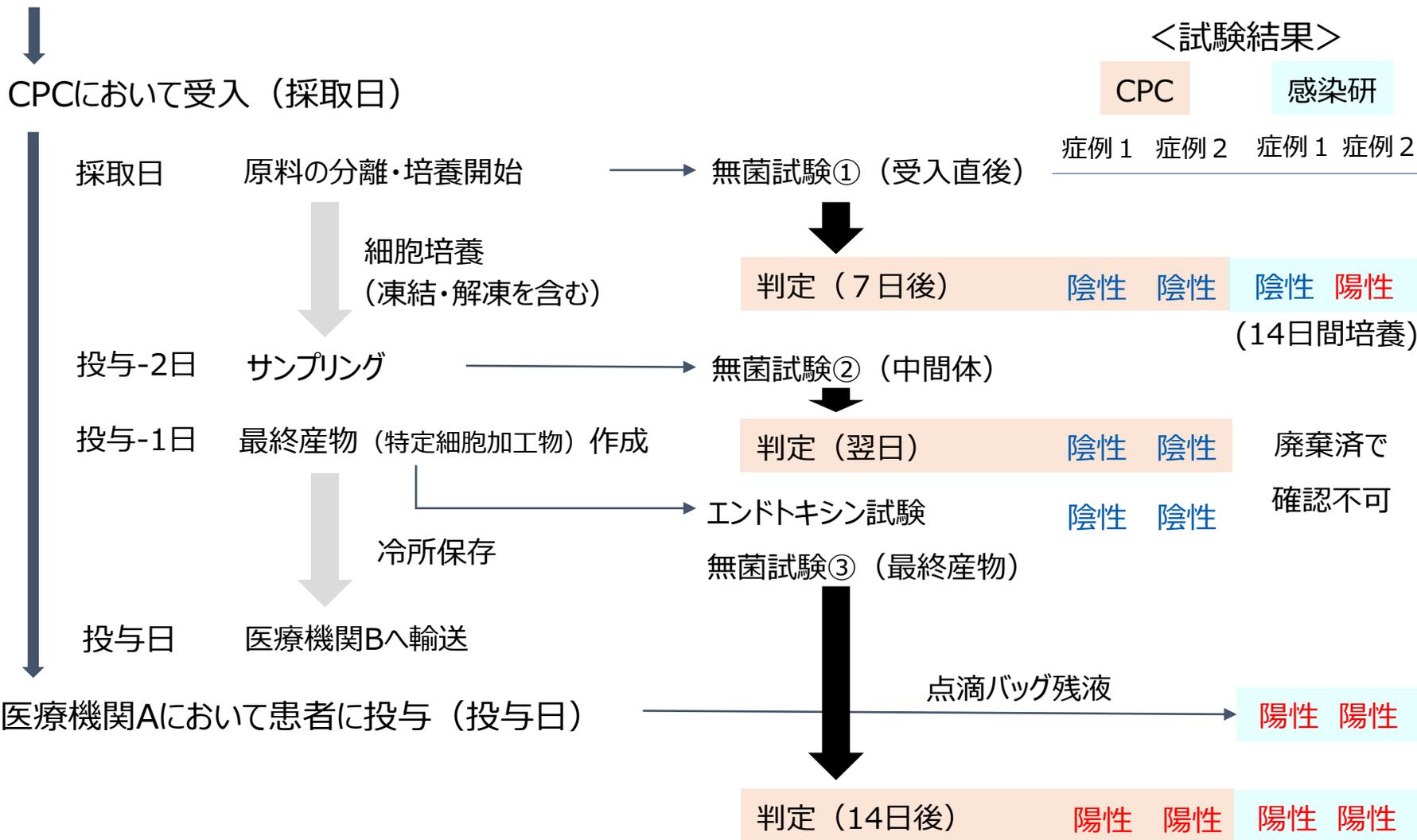
- 投与 2日前の中間体無菌試験と投与 1日前の出荷前無菌試験の後、最終投与物として調整
- 投与当日、最終投与物は、CPCから、医療機関A職員により、保冷剤入りのポーターで輸送（温度記録管理なし）
- 医療機関Aにおいて、特定細胞加工物に明らかな肉眼的汚染がないことが確認された後、冷蔵庫保管を経て、同日中に投与
- 投与後、帰宅中の体調不良により、病院に救急搬送



- 入院時の血液培養陽性
- *P. mexicana*が分離

# 本事案における細胞培養過程と無菌試験の実際

医療機関Bにおいて細胞採取（採取日）



# 感染研で調査した2症例の細菌培養検査まとめ

検体	症例 1	症例 2
細胞培養加工施設 (CPC)		
検体受入時 血液	菌検出無し	<i>P. mexicana</i>
中間体 品質管理試験	検体回収なし	検体回収なし
出荷前 特定細胞加工物	<i>P. mexicana</i>	<i>P. mexicana</i>
医療機関A 特定細胞加工物 (投与後点滴バッグ残液)	<i>P. mexicana</i> <i>C. taihuense</i>	<i>P. mexicana</i>
2名の患者の入院後血液培養	<i>P. mexicana</i> <i>C. taihuense</i>	<i>P. mexicana</i>

- 定期環境モニタリングでパスボックスの汚染が確認された（培養されておらず微生物不明）
- CPCから外部検査機関に提出されていた解凍過程で用いた恒温水槽の水の検体を回収し、当所で検査したところ、2症例からの血液培養分離菌は分離されなかった
- 調整室（無菌室）を含む試験検査室の他の環境表面からは2症例の血液培養で分離された菌は分離されなかった（ただし、調整室は環境検体採取時にはすでに清掃済み）

# 感染経路に関する考察

- 医療機関B併設CPCでは、記録がなかったり、調査前に既に清掃消毒等がなされていたことから十分な検証が困難だったが、下記の汚染の機会があり、少なくとも2回の汚染が起こっていたと考えられた
  1. 採血時又は無菌試験検体準備時の汚染（症例 2 検体）
  2. 細胞培養過程での交差汚染（症例 2 検体→症例 1 検体）
    - 凍結作業時に、2例の細胞培養液の同時汚染
    - クライオチューブ解凍時に減圧する際の汚染
    - 各症例からのクライオチューブを恒温槽で浸漬解凍した際の汚染
    - 最終投与物の調整に用いる25%アルブミン分注保管時の汚染
- 医療機関Aへの不適切な温度管理下での輸送が、汚染された最終投与物内の細菌増殖に影響を与えた可能性は否定できなかった
- 医療機関Aの立入検査では、同医療機関内で2検体が同時に汚染される機会は乏しかったと考えられた

# 再発防止に向けた提言

1. CPCにおける操作毎の手指衛生を中心とした適切な清潔操作と環境の清掃や消毒の手順書の作成
2. 手順に関する定期的な職員の研修・訓練の確実な実施
3. 迅速かつ信頼できる無菌試験体制の確立
4. 搬送時の適切な温度管理
5. 治療後の適切な健康観察
6. 適切な逸脱管理、時に認定再生医療等委員会への迅速な報告
7. 各手順における適切な記録と保管