

iii) 学会の認識および対応

医療現場の意思疎通を図るべき学会が、どのような認識のもと、当該血液製剤を使用していたかは、薬害肝炎拡大の検証を行う上で極めて重要な要素である。

この項目では、学会が肝炎および当該血液製剤に対して、どのような知見を持っていたか、またどのような認識が学会内で大勢を得ていたのかについて、2002 (H14)年に厚生労働省が関係学会に対して行ったフィブリノゲン製剤に関する照会への回答結果³⁷を中心に検証する。

① 産科関連学会（日本産科婦人科学会、日本産科婦人科医会）の認識および対応

当該血液製剤は、産科領域での使用が多かったため、産科関連学会がどのような知見・認識を持っていたかは薬害肝炎拡大の検証を行う上で重要である。

産科関連の2学会の回答に大きな違いはなく、1977 (S52)年頃、1987 (S62)年頃ともに、フィブリノゲン製剤は産科 DIC の治療において有効だと考えられていたと述べられている。今日の治療指針においても1977 (S52)年版に、妊産婦の分娩後出血に伴う DIC の治療として「低線維素原血症が明らかなき時はフィブリノーゲン 3-6g 静注」との記載があり、1987 (S62)年版にも、常位胎盤早期剥離に伴う急性 DIC の治療として「フィブリノゲン 2-6g 点滴静注」と記載されている。他方、フィブリノゲン製剤の投与による肝炎感染も認識しており、フィブリノゲン製剤について危険性よりも有効性の方が高いと考えられていたため、製剤の使用が行われていたと考えられる。しかしながら、危険性の認識に関しては、「新鮮血や新鮮凍結血漿、クリオプレシピテートでも肝炎発生の可能性は存在する」「加熱処理がなされるようになり肝炎発生の危険性が減少した」という回答が目目される。現在の知見では、前者に関しては、大規模なプール血漿を用いたフィブリノゲン製剤と、クリオプレシピテートや新鮮血の肝炎感染リスクが同一とは言いがたく、また、後者に関しては、(企業からいかなる説明を受けていたかは別として) C 型肝炎ウイルス同定以前には、加熱処理による十分な不活化効果の測定は困難であったことから考えると、一概に加熱処理を実施したことによって肝炎感染リスクが低くなったとは言えない等、認識にずれが生じていたことが伺える。また、これらの回答や先述の肝炎感染に関する報告等から考えると、産科領域においては、フィブリノゲン製剤による肝炎感染はフィブリノゲン製造承認当時 (1964 (S39)) から知られていたと考えられるが、その感染率および肝炎の予後の重篤性については、最新知見との間に認識のずれがあったと考えられる。

また、1980年代 (S55~) 当時においても、肝臓の専門家の中では、非 A 非 B 型肝炎が慢性化し、長期間経過した後に肝硬変へと進展することなどが認識され始めており、その認識が産科の現場には伝わっていなかったことが推察される。また、「1977 (S52)年当時は、フィブリノゲン—ミドリの発売 (1964 (S39)年) 以来、2~3 例の肝炎発生が報告されていたに過ぎず、添付文書に記されているように肝炎発生の危険性は否定しきれないものの、その利便性・有効性から DIC に対する緊急救命措置として重要な役割を果たしていたと考えられる。」との回答があるが、1980(S50)年までには、国内において二之宮らによりフィブリノゲン製剤による肝炎感染が報告されており、これらの情報が産科の現場まで十分に伝わっていなかったと考えられる。

以上から、ミドリ十字社による肝炎感染の迅速な把握および医療現場への伝達があれば、フィブリノゲン製剤の危険性についての認識をより早期に産科の現場に広められた可能性が高いと考えられ

³⁷ フィブリノゲン製剤に係る C 型肝炎に関する関係学会等への照会結果について (中間公表) (2002(H14)年 7 月 9 日)

る。

図表 5- 31 産科関連学会の回答内容

	日本産科婦人科学会	日本産科婦人科医会
フィブリノゲン製剤の使用について	<p>・ 1977 (S52)年頃 出血により起こった低フィブリノーゲン血症に対する補充療法としてフィブリノーゲン製剤の投与が当時行われていた。この補充療法としては、新鮮血や新鮮凍結血漿の投与等も併用して行われ、フィブリノーゲンの単独投与はむしろ少ないと考えられる。常備可能なフィブリノーゲン製剤を緊急救命の目的にて使用していた。</p> <p>・ 1977 (S52)年以降 日赤を中心とした血液供給体制の整備が進んだこと、また DIC の発生の予防に有効である淡白分解酵素阻害剤などの開発により、現在のフィブリノーゲン製剤の使用量は減少したと考えられる。ただし、昭和 62 年当時の医療の水準においても、DIC の治療においては補充療法としてフィブリノーゲン製剤が有効であるとの考え方が一般的であった。</p>	<p>・ 1977 (S52)年頃 現在 DIC として取り扱われている症候群は、かつては産科的低線維素原血症と呼ばれており、フィブリノーゲンの低下のみが注目されていたため産科では DIC の補充療法としてフィブリノーゲン輸注の必要性が強調されていた。</p> <p>・ 1977 (S52)年以降 DIC の補充療法としては単にフィブリノーゲンのみの補充よりも新鮮血や新鮮凍結血漿 (FFP) を輸注した方がよいとされるようになった。ただし、フィブリノーゲンが著名に低下していて、かつそれを輸血だけで補充すると大量の輸血によって赤血球過剰状態となり DIC を悪化させることが懸念される場合や緊急手術を要する場合には、フィブリノーゲン製剤を用いていた。また、昭和 62 年当時の医療の水準では、DIC の治療においては補充療法としてフィブリノーゲン製剤が有効であるとの考え方が一般的であり、加熱処理がなされるようになり肝炎発生の危険性が減少したこと、3 年間の保存が可能であり常備保管可能であること等により、危険性より有用性が高いと考えていた。</p>
肝炎感染の危険性について	<p>フィブリノーゲン製剤が血液製剤である以上、たとえ加熱製剤であっても肝炎が起こる可能性は零ではないと認識していた。ただし、新鮮血や新鮮凍結血漿、クリオプレシピテートでも肝炎発生の可能性は存在する。</p>	<p>当時の C 型肝炎に対する理解は不十分で、非 A 非 B 型肝炎としてとらえられており、血液製剤投与後に一過性のある肝障害が起るものの、やがておさまる程度の肝炎と考えられていた。また、1977 (S52) 年当時は、フィブリノーゲン—ミドリの発売 (1964 (S39)年) 以来、2~3 例の肝炎発生在報告されていたに過ぎず、添付文書に記されているように肝炎発生の危険性は否定しきれないものの、その利便性・有効性から DIC に対する緊急救命措置として重要な役割を果たしていたと考えられる。</p> <p>また、加熱製剤への切り替えにより、肝炎の発生は減少したと認識している。</p>
使用に関するガイドラインについて	<p>使用方法に関するガイドラインはなく、旧ミドリ十字からの添付文書に従うことを原則としていた。一方、産科出血に対する臨床方針としては、旧日本母性保護医学協会が会員に対し、研修ノート配布していた。</p>	<p>緊急連絡事項が発生した場合には毎月発行している日産婦医会報 (旧日母医報) に掲載して周知徹底を図っている。また、研修ノートを年 2, 3 冊刊行して全会員に配布している。その中で、フィブリノーゲン製剤の使用についての通知も行っていた。</p>
代替療法について	<p>新鮮血や新鮮凍結血漿、クリオプレシピテートは常備不能であり、当時の供給体制では使用が困難であった施設、地域があった。</p>	<p>日本において、フィブリノーゲン製剤の代替品としてクリオプレシピテートが採用されなかった理由として、①クリオプレシピテートの供給体制が十分整備されていなかった。②クリオプレシピテートは緊急時の常備薬として常備できないこと (フィブリノーゲン製剤は 3 年間、冷所保存が可能)。③産科 DIC の治療にクリオプレシピテートを用いる場合、多人数の供血者から得られたクリオプレシピテートを用いることになり、肝炎のリスクは依然として存在する。④クリオプレシピテートを産科 DIC に用いると、第Ⅷ因子過剰になり、DIC を悪化させる可能性も考えられる (データとして示された根拠はない)。等が挙げられると考えられる。</p>

② 日本胸部外科学会の認識および対応

日本胸部外科学会からの下記の回答によれば、フィブリノゲンは外科領域においてもフィブリン糊として広く用いられていたことが確認できる。

また、「フィブリン糊による止血効果のため、むしろ輸血による肝炎感染リスクを減少させる効果を類推できる」との回答があり、これについては、当時の輸血およびフィブリノゲン製剤投与の肝炎感染リスクの比較考慮が正確に行われていたが問題となるが、そのことについての記述はなく、この回答内容から当該血液製剤による肝炎感染の危険性を十分に認識していたかは判断が難しい。

図表 5-32 日本胸部外科学会の回答内容

日本胸部外科学会	
フィブリノゲン製剤の使用について	1970 (S45)年代後半に、主にヨーロッパを中心にフィブリノゲンを利用したフィブリン糊の胸部外科領域手術時の使用が学会等で発表されていた。1980 (S55)年代になって日本でもフィブリン糊の使用の文献が散見されている。(※別紙に 9 報の文献が記載されている) 以後文献にはされていないが、心臓血管外科ではフィブリン糊として主に冠状動脈バイパス手術の吻合部止血、人工血管吻合部の止血等の目的で幅広く現在まで使用されている。その他肺外科並びに食道外科の分野を含めて手術野の止血目的で様々な使われ方がなされている。
肝炎感染の危険性について	上記で紹介した 9 報の文献の中には肝炎に関する記述のあるものがあるが、胸部外科関連の手術は手術操作も大きく、輸血を伴うことが多い。よって、1989 (H1)年 HCV 抗体検査スクリーニング開始以前の手術症例には肝炎の発生が散見されたがこれがフィブリン糊によるものなのか、輸血によるものなのかの判定は困難であると思われる。また、フィブリン糊の使用による止血効果が、輸血量を減少させることは臨床上確かなことであるので、輸血による肝炎発生リスクを減少させる効果を類推できる。
使用に関するガイドラインについて	使用方法に関するガイドラインは、調べた範囲では存在しないようである。また、胸部外科学会においてそのようなガイドラインを作成したことはない。

③ 日本輸血学会の認識および対応

日本輸血学会からの回答については以下にまとめてあるが、フィブリノゲン製剤の代替療法について、「同種血液あるいは血漿輸注による危険を完全に回避するには自己の血液を使用する以外には方法がない。」と回答しており、フィブリノゲン製剤やその他血液製剤、輸血等血液そのものもしくは血液を原料とするもの全てに肝炎感染リスクが存在し、その中での肝炎感染リスクの差には触れられていない。このことから、日本輸血学会において、現在の知見から言えばフィブリノゲン製剤の肝炎感染リスクを十分に認識していたとは言いがたく、また、当時からプール血漿の危険性や、種々の血液製剤における肝炎感染の危険性が報告されていることから考えると、当時においてもフィブリノゲン製剤による肝炎感染リスクの認識が十分ではなかったと考えられる。

図表 5-33 日本輸血学会の回答内容

日本輸血学会	
輸血後肝炎発生調査について	日本輸血学会肝炎調査委員会(旧称日本輸血学会術後血清肝炎調査委員会)の昭和1963(S38)年度より1970(S45)年度に亘る調査報告においては、フィブリノゲン製剤投与に関する肝炎調査は行われていない。 厚生省肝炎研究連絡協議会、輸血後感染症研究班の各年次の報告においてもフィブリノゲン製剤に触れた報告はない。 フィブリノゲン製剤投与と肝炎発生の関連については、これまで日本輸血学会総会において3施設より5つの一般演題発表がある。
代替療法について	同種血液あるいは血漿輸注による危険を完全に回避するには自己の血液を使用する以外には方法がない。フィブリノゲンそのものについては自己血利用はないが、外科手術の臨床で評価を受けていたフィブリノゲン糊については、危険性の高い同種血由来の製剤を排除し、自己フィブリノゲンを調整し、臨床使用することは1990年代頃より開始されている。

④ 日本肝臓学会の認識および対応

日本肝臓学会に対して、厚生労働省は肝炎に関する知見の進展について照会を行っている。日本肝臓学会の回答は、『C型肝炎(非A非B型肝炎)の発生原因、予後及び予防に関する歴史的考察』という表題であり、肝炎研究の歴史を概観したものである。一部は本検証の(2)-1)に反映している。以下には、肝炎研究の歴史を現時点から振り返った場合に言えることとして回答書中に記載されている記述を抜粋する。

図表 5-34 日本肝臓学会の回答内容

日本肝臓学会	
肝炎研究の歴史からいえること	この40年間(※回答日は2002(H14)年6月24日)のウイルス肝炎の研究史でウイルス肝炎の予後について言えることは、A型、B型、C型肝炎の診断が明らかになって、40年前に血清肝炎と呼ばれたものの中で、症状が軽く、慢性化はしやすいものの進展が遅く、一見、予後良好と思われた肝炎が、実際には肝硬変・肝細胞癌の最重要原因であり、予後不良であった肝炎の一群がC型肝炎であったということである。現時点から振り返れば、C型肝炎の予後が不良であるとの推定は40年前になされており、その実証が約20年以前であったということである。 また、感染経路についても40年前に、血液・血漿によるもの、注射など医療に関するものなど、すでにその大部分は推定あるいは実証されていた。

iv) 医療現場の責任

今回の薬害肝炎が引き起こされた理由の一つに、医療現場において知見の認識が十分にされていなかったことが挙げられる。肝臓専門分野においては 1980 (S55) 年前後ないしはそれ以前から非 A 非 B 型肝炎は慢性の経過をたどり予後不良患者がいることが認識されていた。しかしその一方、産科領域ではフィブリノゲン製剤により非 A 非 B 型肝炎に感染する可能性があることは認識されていたが、その予後に関する認識が十分でなかったため、フィブリノゲン製剤の投与は続き、結果として多くの C 型肝炎感染を引き起こした。もっとも、産科出血が緊急を要する事態であることも事実であり、決してすべてのフィブリノゲン製剤の使用が間違っていたとは言い切れない。しかしながら、フィブリノゲン製剤の使用が非輸血症例でも見受けられること等から同製剤が安易に使用されていたこともまた事実であろう。肝臓専門分野において盛んに研究が行われていた慢性肝炎の予後に関する知見やフィブリノゲン製剤をはじめとする血液製剤による肝炎感染の危険性に関する知見が十分に産科領域に伝達されていればこれらの安易な使用を控えさせることができたと考えられる。

東京大学の康永は、自身の論文³⁸中に、フィブリノゲン製剤は産科出血に対して効果の検証が不十分なまま使用をし続けられ、これは権威主義が治療方針の変更を妨げた結果に他ならない。科学者は *evidence* の検証を繰り返し行わなければならない、治療方針を決定するものは、その方針を最新の *evidence* にあわせる努力をすべきであるという旨を記載している。この論文の記載にもあるように当時のフィブリノゲン製剤の使用は最新知見に基づいていたとは言い難く、治療方針の改善の余地は大いにあったと考えられる。

ある専門分野における最新知見が他の分野へ十分に伝達されなかったこと、また、他の分野の最新知見を得て治療方針を見直そうとしなかったことが薬害肝炎の発生の一因であり、この点において医療現場の責任は小さくなく、今後は *evidence* に基づいた治療と医師の裁量権に基づいた治療とのバランスをとり、最良の治療を提供していくことが強く望まれる。

³⁸ H.Yasunaga, 「Risk of authoritarianism: fibrinogen-transmitted hepatitis C in Japan」 *Lancet* 2007;370:2063-2067

(4) 各主体の対応の問題点の整理

本項目では、慢性肝炎の予後の重篤性に関する知見および当該血液製剤による肝炎感染の危険性に関する知見および情報に対する対応の問題点を行政、企業、医療現場という主体ごとに簡潔にまとめる

1) 行政の対応の問題点

行政の問題点としては、まず、厚生労働科学研究費補助金による研究成果として、肝炎の予後に関する知見がある程度集積されていたにもかかわらず、その知見を医療現場へ十分に伝達していなかった点が挙げられる。これは、肝炎に関係する研究のみならず、厚生労働科学研究費補助金による研究全般に言えることである。研究によって得られた知見をその知見を必要とする組織・団体に迅速に伝達するシステムの構築が強く求められる。

次に、青森での集団肝炎感染事件の際、1987 (S62)年 1 月に青森県三沢市の産婦人科医院から電話での副作用報告があったにもかかわらず、1987 (S62)年 4 月まで対応を取らなかった点、加熱製剤への切り替えに際して危険性について十分に検討しないまま承認ありきの短期間の承認審査を行ったことも大きな問題点として挙げられる。

2) 企業の対応の問題点

企業の問題点として、まず副作用情報の収集という観点では、集団肝炎感染事件以前は、副作用情報の収集を自発報告のみに頼っていたことが挙げられ、また、医薬安全室の人員不足、社内での情報の伝達および集約が十分でなかった点も問題である。

また、情報の伝達という観点では、添付文書等において、当該血液製剤の安全性を強調した記載を続けていた点が問題点として挙げられ、また 1986 (S61)年には静岡および広島から、1987 (S62)年には名古屋、宇都宮、仙台そして青森から肝炎感染の疑いがあるとの情報が入ってきていたにもかかわらず、それらの情報入手後迅速に行政および医療機関に伝達しなかったことは、当時、薬事法上では感染症の報告が義務付けられていなかったとはいえ、大きな問題点として挙げられる。また、非加熱製剤および加熱製剤に関する製剤使用例調査での過少報告についてもいえることだが、安全性を重視して「疑わしきは報告する」という意識が欠如していた点は、製薬企業として大きな問題であった。

3) 医療現場の対応の問題点

医療現場の問題点としては、ある専門分野での最新知見が他の分野に十分伝達されていなかったことが挙げられる。例えば、肝臓専門分野においては 1980 (S55)年前後ないしはそれ以前から非 A 非 B 型肝炎は慢性の経過をたどり予後不良患者がいることが認識されていた。しかしその一方、産科領域ではフィブリノゲン製剤により非 A 非 B 型肝炎に感染する可能性があることは認識されていたが、その予後に関する認識が十分でなかったため、フィブリノゲン製剤の投与は続き、結果として多くの C 型肝炎感染を引き起こした。フィブリノゲン製剤の使用例の中には出血の予防的に、あるいはただ安易に使用された症例もあると考えられ、専門分野間での情報伝達が行われていれば、これらの症例に対する投与は防げた可能性がある。

また、一度確立した治療方針の見直しが不十分であったことも問題である。フィブリノゲン製剤については、肝臓専門分野において非 A 非 B 型肝炎が慢性肝炎を経て肝硬変に進展する可能性があるということが明らかにされ、産科領域においては産科出血の治療法として、フィブリノゲン製剤の補充

以外の治療法も報告されている。これらの知見から考えれば、当時のフィブリノゲン製剤の使用は最新知見に基づいていたとは言い難く、治療方針の改善の余地は大いにあったと考えられる。

(5) まとめ(現時点での)

肝臓専門分野では、非 A 非 B 型肝炎の時代から C 型肝炎ウイルス発見後に至る臨床データからは、1980 年前後、乃至はそれ以前から、非 A 非 B 型乃至は C 型肝炎は慢性の経過をたどり予後不良患者がいることが認識されていた。しかしその後、血液製剤からの感染は極力避けるべきであるとの肝臓病専門家からの指導的情報の発信がされていたとは言い難い。昭和 50-60 年代ですら、肝炎の予後には、専門家の間でも見解の相違が見られており、ましてや他分野に対して統一した教育的指導は成し難かったと推察される。実際には C 型肝炎ウイルスが発見された 1988 年以降、予後がはっきりしてきてから肝臓専門分野以外への波及力も及んでいったものと推察される。一方、売血やプール血漿では一層感染のリスクが高まることは 1970 年以前から認識されていた。感染のリスクを下げるための努力も企業ベースでは成されてはいたが、こと C 型に関してはウイルスが発見されていない段階での検討は容易ではなかったかもしれない。第 IX 因子による肝炎発症についても適切な指導がなされていなかった点、その後の肝炎発症については同様な経過と考えられる。輸血学会分野、血液学会分野ではその止血効果が定かではなくむしろ使用が血栓形成を促進する危険も指摘されており積極的使用は推奨されてはおらず、かつまた肝炎発症リスクが高まっていることは 1960 年代から報告されている。もっとも積極的に fibrinogen を使用し、かつその有用性を論じたのは当時の産婦人科医たちである。Fibrin 糊は外科領域でも多く使われ肝炎のリスクは同様であり、輸血しないような症例にも出血予防に安易に用いられた可能性がある。

産科領域の出血治療の変遷を、実地医家向けの『今日の治療指針』を年度別に見てみると、1966 年（昭和 41 年）からフィブリノーゲンの使用が推奨され、1990 年まで続き、慎重投与としての肝炎の危険性についての記載は皆無に等しい。2004-5 年の裁判の陳述書からは当時の産婦人科医は、現在でもフィブリノーゲン製剤の有用性は肝炎感染のリスクを上回るものであるとして、使用の正当性を述べている。

総合すれば、C 型肝炎ウイルス発見以前から非 A 非 B 型 慢性肝炎の予後に関するデータは蓄積されてはいたが、C 型肝炎が診断できるようになってようやく、はっきりとした慢性肝炎の進行の危険性が evidence となった。その重症度に関しては、緊急の出血の制御に関する明確な手立てを持たなかった産科医、外科医は感染の危険性は感じながらも現場での緊急性を優先してフィブリノーゲンを使用し

ていた。しかし、医師の裁量の範囲で安易に投与されていた可能性が高く、輸血しないで用いられた症例がいることなどから危険性に対する認識が薄かったことは否めない。産科的出血に対してフィブリノーゲンがほとんど用いられなくなった今日でも、妊産婦死亡は年間 35 人程度に激減しており、他の治療の進歩も当然のことながら関与するとはいえ、本剤が出血治療に必要不可欠であったとは到底断じられない。これらの結果を今後に反映させるためには、当時のフィブリノーゲンを使用した医師へのアンケートや聞き取りが必要となるが、その内容の検討も必要であると同時に、アンケート自体の医師や医療環境への影響もないとは言い切れない³⁹。いずれにしても再発防止についての提言として、学会や専門分野が独自に各分野の知見を治療応用に広めていく際には、医師の裁量権は大いに尊重されるべきであるが、それを野放しにしておくことも避けなければならない。問題が予見される場合には学際的な諮問会議を設置して集中的な検討、バランスの取れた監視機構と学際的なかつ社会への還元を大きな柱とした情報公開、伝達システムを構築しなければならない。

³⁹ ここで言う医療環境への影響とは、産科領域が分娩に伴う多くの訴訟を受けており、また福島県立大野病院事件の後産婦人科医の希望者減少が懸念された様に、本件でも産科領域の医療問題としての側面が強調された場合のさらなる同分野への影響が少なからず発生するのではないかという懸念を指す。