

(3) 本件医薬品によるウイルス性肝炎感染の実態と疾病発症の実態

1) 感染の実態

ウイルス性肝炎への感染発生状況を推定するには、製剤の投与患者のうちどの程度の割合で感染が発生したかを推定する必要がある。しかしながら、フィブリノゲン製剤はウイルス不活性化方法ごとに感染率が大きく異なっていると推測される。そのため、フィブリノゲン製剤全体としての感染状況を把握するためには全体を一様に見るのではなく、ウイルス不活性化方法ごとに細分化して感染状況の検証を行う必要がある。

同様の理由で、全体の推計において考慮していくべき項目としては次の3点が挙げられる。第一に、年代別感染発生状況が挙げられる。フィブリノゲン製剤が投与された年代によって、その時期に使用されていたフィブリノゲン製剤のウイルス不活性化方法は異なっており、年代別の感染状況がこれらの不活性化方法別感染状況を表していると解釈できる可能性がある。第二に、診療科・疾患別感染発生状況が挙げられる。これは、診療科・疾患別にフィブリノゲン製剤の使用量・使用方法が異なっているものと推定され、使用量による感染への影響や静注・糊といった使用方法による感染への影響の違いが全体に影響を与えている可能性がある。例えば、フィブリノゲン製剤を糊として使用する場合は主として外用であり、直接静脈に注射する手段よりも感染率が低いのではないかとの見方もある。第三に、輸血の有無別感染発生状況が挙げられる。前述のとおり、当時は大量の出血等によるフィブリノゲン製剤を投与するにあたって輸血を併用しているケースが多数であったとされている。輸血を併用したフィブリノゲン製剤投与によって肝炎ウイルス感染が発生した場合、その原因が輸血かフィブリノゲン製剤かを現時点で特定することは容易ではなく、輸血を併用しているか否かで感染率が大きく異なる可能性がある。以上の理由から、全体の推計に加えてこれらの要因についても個別に考察を行うものとする。

まず、フィブリノゲン製剤の投与による感染発生状況を調査したものとしては、当時の三菱ウェルファーマ社の調査と、フィブリノゲン製剤の投与が判明した7,406名の追跡調査が挙げられる。

三菱ウェルファーマ社の2002(H14)年3月4日付報告によると、2001(H13)年12月末までの納入先医療機関への調査結果に基づいた肝炎発生率が推定されている。その結果では、静注では使用症例数3,922.5例に対して180.5例の肝炎発生例数を確認し、肝炎発生率を4.6%と推定している。同様に、糊では使用症例数3,297.0例に対して48.5例の肝炎発生例数を確認し、肝炎発生率を1.5%と推定している。これらを合算すると、使用症例数7,219.5例に対して229.0例の肝炎発生例数であり、この調査全体での推定肝炎発生率は3.2%と推定される。これらのデータに基づき、フィブリノゲン製剤の静注と糊別の同社推定使用数量を適用することで全体平均としての肝炎発生率が3.7%と推定されている。

ただし、ここでの3.7%という数値は同社としての静注と糊別の同社の推定使用数量に基づいたものであり、この静注と糊の推定使用数量・比率の前提が異なれば推定肝炎発生率も異なった数値になるということに留意が必要である。また、あくまでもこの数値は企業側の推計であることや、RNA検査を行った結果ではないことから、そのような前提で取扱うべき数値であるといえる。しかしながら、当時はウイルス発見以前であり、投与後のRNA検査は保存血清がなければ不可能である。

一方、「フィブリノゲン納入医療機関における投与の記録保存の実態に関する研究 平成19年度研究報告書」によると、フィブリノゲン製剤の投与が判明した7,406名のうち729名(9.8%)がC型肝炎ウイルスに感染、40名(0.5%)がB型肝炎ウイルス、12名(0.2%)がB型C型両方に感染していることが明らかにさ

れている。

当該調査結果によれば、調査母数からすれば C 型肝炎ウイルスへの感染率は、 $(729+12) / 7,406 = 10.0\%$ と推定される。しかしながら、当該調査では「不明」と回答したものが 4,908 名 (66.3%)、「無回答」が 872 名 (11.8%) と多数を占めており、この中にも肝炎ウイルスに感染した投与患者が存在する可能性がある。

逆に、「不明」と回答したものを除外した場合には、C 型肝炎ウイルスへの感染率は $741 / 2,498 = 29.7\%$ と推定される。また、「不明」と回答したものに加えて無回答のものも除外すると、同感染率は $741 / 1,626 = 45.6\%$ と推定されることになる。しかしながら、肝炎ウイルスに感染している場合は「不明」との回答を行わないと考えられることから、実際には「不明」との回答を分母に含めてもよい可能性があり、感染率を過大に見積もっているおそれがある。

一方で当該調査報告書では、感染率が実際のものより高めに算出されるバイアスの可能性を示唆しており、これらの点についても留意が必要である。バイアスの理由は以下の 3 点である。第一に、当該調査対象者は投与患者の中から無作為に選んだものではなく、医療機関で当時把握されていた患者を母数としている。そのため、C 型肝炎への感染を契機に医療機関への問い合わせを行ってフィブリノゲン製剤の投与が判明した患者が多く含まれてしまう可能性があること。第二に、当該調査においては、カルテ上の C 型肝炎ウイルス抗体検査の結果のみが転記された場合や、患者等からの伝聞に頼って回答がなされた場合が考えられ、肝炎ウイルス持続感染者 (HCV-RNA 陽性者) ではない偽陽性者が含まれる可能性があること。そして第三に、当該調査ではフィブリノゲン製剤投与以前の肝炎・肝疾患の状況や、輸血などの他のリスクについて調査をおこなっておらず、実際には投与時点で既に感染していた患者や、出血時の輸血を原因として感染した患者も含まれていると考えられることである。この点に関しては輸血の有無別感染発生状況において検証を行うものとするが、輸血併用例が半数以上にのぼることから、その影響は大きい。

さらに製剤のウイルス不活化処理方法による感染性の違いは感染率自体に、さらに感染後の慢性化率もその後の肝炎による害が長期化しているかどうか反映される。ウイルス不活化による感染率の差異は三菱ウェルファーマからの申告ではあるが (検証 4 図表 4-17)、BPL 処理により約 100 分の一乃至は 100 万分の一へ低下するとするものがあるが、現実には 1% 以上発症しているものと考えられる。慢性化率は急性肝炎発症者で一般に 7 割、島田班の HCV 抗体陽性者のうちの持続ウイルス感染者は約 5 割となっている。現に図表 2-37 にあるように 418 人の C 型肝炎感染者の内訳として、調査票の回答が得られた 102 人の肝炎患者のうち、自然治癒は 5 名、インターフェロンなどの治療による治癒者 16 名であり、7 名の不明者を除いても約 8 割が持続感染者となっている。

以上の報告・研究をもとに、推定肝炎発生率および推定肝炎感染者数について整理したものが図表 2-23 である。

まず、投与患者数の推定にあたっては、三菱ウェルファーマ社の推計では 1980(S55)年から 1993(H5)年の期間を対象に 285,409 例としているが、弁護士団の被害実態調査報告では 1979(S54)年以前の投与も対象にして約 63 万人と仮定している。仮に図表 2-3 における推定使用量をベースとして、三菱ウェルファーマ社の調査による 1 症例あたり使用量を考慮すれば、582,072 例と推計される (図表 2-11)。

次に、感染率の推定にあたっては、三菱ウェルファーマ社の推計値が最も低く 3.7%であるのに対し、「フィ

ブリノゲン納入医療機関における投与の記録保存の実態に関する研究「平成19年度研究報告書」では10.0%、弁護団の報告書では前述のとおり45.6%とされている。また、図表2-22において不明分や無回答分を除外しつつB型肝炎への感染も考慮すると、全体としての感染率は48.0%と計算されることになる。

このように、投与患者数の推定の違いと肝炎感染率の推定の違いがそれぞれ存在することにより、これらを乗じて計算される肝炎感染者数の数値は10,594人から279,394人までの非常に広い範囲での推定になってしまうことに留意が必要である。また、前述のとおり感染率は企業推計値を用いており、さらに企業推計による投与患者数を乗じた数値であることに留意が必要である。

しかし当時用いられた多くのフィブリノゲン製剤が海外、特に米国の血液から作成されたものであることから、米国ではHCV genotype 1aが多く、日本ではHCV genotype 1bが高率であることから、これらの患者のgenotype 検査がなされれば、より分子ウイルス学的な証明になることも期待される。一部の患者であるが、既に厚生省班会議（島田班）の報告で、フィブリノゲン投与患者の33%が1a型であるという報告があることも海外の製剤による感染が少なくないことを示している。

図表 2- 22 フィブリノゲン製剤投与患者における肝炎ウイルスへの感染状況

	人 数	百 分 率
B 型 肝 炎	40	0.5%
C 型 肝 炎	729	9.8%
両 方	12	0.2%
い ず れ で も な い	845	11.4%
不 明	4,908	66.3%
無 回 答	872	11.8%
合 計	7,406	100.0%

出所) 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「フィブリノゲン納入医療機関における投与の記録保存の実態に関する研究 平成 19 年度研究報告書」(主任研究者 山口照英)

図表 2- 23 推定肝炎感染率および推定肝炎感染者数 ※推計方法を検討中

調査名	投与患者数	推定肝炎感染率	推定肝炎感染者数
三菱ウェルファーマ社報告書	285,409 例	3.7%	10,594 人
山口班研究	—	10.0%	—
弁護士被害実態	約 63 万人	45.6%	28 万人
[検討中]ケース A-1	285,409 例	3.7%	10,594 人
[検討中]ケース A-2	582,072 例	3.7%	21,606 人
[検討中]ケース B-1	285,409 例	10.0%	28,541 人
[検討中]ケース B-2	582,072 例	10.0%	58,207 人
[検討中]ケース C-1	285,409 例	48.0%	136,996 人
[検討中]ケース C-2	582,072 例	48.0%	279,394 人

出所) 三菱ウェルファーマ社報告書、厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「フィブリノゲン納入医療機関における投与の記録保存の実態に関する研究 平成 19 年度研究報告書」(主任研究者 山口照英)、「薬害肝炎の被害実態」および「被害実態調査に関する報告書」(薬害肝炎全国原告団・弁護士、2008(H20)年 9 月) を基に作成

i) 製剤別（不活性化処理別）感染発生状況

次に、製剤別（不活性化処理ごと）の感染状況を図表 2-24 に示した。旧三菱ウェルファーマ社は、同社が行った調査によって明らかになった肝炎ウイルス感染症例 418 例について、不活性化処理方法ごとの集計を報告するよう命令されている。しかしながら、使用された製剤のロット番号が判明しているのは全 418 例のうちの 154 例にすぎないため、同社は製剤の投与時期や症状の発現時期を加味することで、不活性化処理方法ごとの肝炎等の報告症例数、輸血の有無、肝炎等の種類について推定を行っている。

ただし、非加熱製剤については 1965(S40)年 11 月頃から 1985(S60)年 8 月の時期の紫外線照射 + β プロピオラクトン処理（全 418 症例中 30 例）、1985(S60)年 8 月から 1985(S62)年 2 月の時期の紫外線照射 + 抗 HBs グロブリン添加処理（全 418 症例中 56 例）のいずれにも特定できない症例が 108 例と非常に多くなっている。

図表 2- 24 投与時期を加味した全 418 例の不活性化処理方法ごとの集計結果

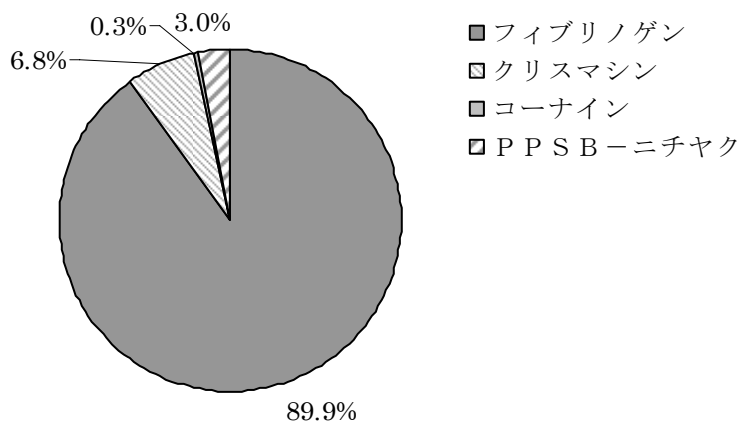
製剤の種類 不活性化処理方法	製造した期間	肝炎等の報告 症例数	輸血の有無	肝炎の種類(*)
非加熱製剤 (紫外線照射 + β プロピオラクトン処理)	1965(S40)年 11 月頃 ～1985(S60)年 8 月	30	有 : 26 無 : 4	C 型肝炎、非 A 非 B 型肝炎 : 7 B 型肝炎 : 2 その他の肝炎 : 4 肝炎関連症状 : 18
非加熱製剤 (紫外線照射 + 抗 HBs グロブリン添加)	1985(S60)年 8 月 ～1987(S62)年 2 月	56	有 : 25 無 : 31	C 型肝炎、非 A 非 B 型肝炎 : 25 B 型肝炎 : 1 その他の肝炎 : 12 肝炎関連症状 : 18
非加熱製剤 (特定不能)		108	有 : 55 無 : 29 不明 : 24	C 型肝炎、非 A 非 B 型肝炎 : 27 B 型肝炎 : 4 その他の肝炎 : 17 詳細情報無の肝炎 : 39 肝炎関連症状 : 23
乾燥加熱製剤 (60°C、96 時間)	1987(S62)年 3 月 ～1994(H6)年 6 月	213	有 : 121 無 : 34 不明 : 58	C 型肝炎、非 A 非 B 型肝炎 : 55 その他の肝炎 : 19 詳細情報無の肝炎 : 77 肝炎関連症状 : 62
乾燥加熱 + SD 処理製剤	1994(H6)年 9 月 ～現在 (2002(H14)年 7 月 17 日当時)	0	—	—
特定不能		11	有 : 6 無 : 4 不明 : 1	C 型肝炎、非 A 非 B 型肝炎 : 9 B 型肝炎 : 1 肝炎関連症状 : 2
合計		418	有 : 233 無 : 102 不明 : 83	C 型肝炎、非 A 非 B 型肝炎 : 123 B 型肝炎 : 8 その他の肝炎 : 52 詳細情報無の肝炎 : 116 肝炎関連症状 : 123

(*) C 型肝炎と B 型肝炎の両方を発現している症例が 4 例あるため、肝炎等の種類ごとの内訳数字は症例数の合計と一致しない

出所) 三菱ウェルファーマ社報告書 [u] 第 3 回報告書 (2002(H14)年 7 月 16 日)

また、薬害肝炎全国原告団・弁護団が実施した薬害肝炎の被害実態調査によれば、投与された製剤の内訳としてフィブリノゲン製剤が約9割と大半を占めるものの、クリスマシン、コーナイン、PPSB-ニチャクといったその他製剤についても約1割程度を占めている状況が見受けられる。

図表 2- 25 フィブリノゲン製剤および非加熱血液凝固因子製剤の内訳



出所) 「薬害肝炎の被害実態」および「被害実態調査に関する報告書」(薬害肝炎全国原告団・弁護団、2008(H20)年9月)

図表 2- 26 C型肝炎ウイルス (HCV) 及びB型肝炎ウイルス (HBV) の感染状況の概要

		製剤使用が 確認された者	製剤使用の有無が 確認できない者	計
HCV 遺伝子検査 (HCV RNA)	実施者数	352 人	8,785 人	9,137 人
	陽性者数 (陽性率)	108 人 (30.7%)	362 人 (4.1%)	470 人 (5.1%)
HCV 抗体検査	実施者数	391 人	8,806 人	9,197 人
	陽性者数 (陽性率)	207 人 (52.9%)	648 人 (7.4%)	855 人 (9.3%)
B型肝炎検査 (HBs抗原)	実施者数	391 人	8,809 人	9,200 人
	陽性者数 (陽性率)	18 人 (4.6%)	119 人 (1.4%)	137 人 (1.5%)

出所) 平成13年度厚生科学研究費補助金(厚生科学特別研究事業)「非加熱血液凝固因子製剤を使用した血友病以外の患者における肝炎ウイルス感染に関する調査研究報告書」(主任研究者 島田 馨、平成14年11月)

ii) 年代別感染発生状況

フィブリノゲン製剤投与後の 418 例の肝炎等発症患者の症状等に関する調査検討会調査報告書では、肝炎等発症患者 418 症例におけるフィブリノゲン製剤初回投与日や症状発現までの期間に関して分析を行っている。

当該報告によると、フィブリノゲン製剤の初回投与日及び最終投与日は図表 2-27 のとおり。初回投与については、1987(S62)年に投与を受けた者が 150 人と最も多く、続いて 1986(S61)年の 66 人、1988(S63)年の 57 人となっている。なお、418 症例のうち、初回・最終日ともに判明しているものが 244 症例あり、そのうち 192 症例が初回・最終投与日が同日となっている

次に、初回投与日から症状発現までの期間は図表 2-28 のとおり。418 症例のうち、初回投与日及び症状発現日ともに年月日までデータのある 243 症例について、初回投与日から症状発現日までの期間をみると、初回投与日から症状発現日まで 1 ヶ月以内が 106 症例、1～2 ヶ月以内が 109 症例となっており、2 ヶ月以内に症状が発現している症例が 9 割近くを占めている。

以上のことから、年代別のウイルス感染状況は当該 418 例のフィブリノゲン製剤初回投与日分布とほぼ同様の分布になっているものと考えられる。したがって、これらのデータだけから判断すると、フィブリノゲン製剤による肝炎ウイルス感染の時期は 1987(S62)年がピークとなっている。しかしながら、前章で述べた年代別製造本数や年代別使用量のピークは 1984(S59)年であり、必ずしも年代別肝炎ウイルス感染状況とは一致しない。

この原因として 2 つの要因が挙げられる。第一の要因としては、年代や製剤・不活化処理方法の別によって投与後の感染率が異なるということである。この場合、1986(S61)～1987(S62)年ごろの非加熱製剤や 1987(S62)～1988(S63)年ごろの加熱製剤の投与による感染率が他の時期よりも高かったということが考えられる。なお、ウイルス不活化処理の妥当性等に関する企業の認識および対応については、検証 5 に詳細が記載されている。もう一の要因としては、収集対象症例の時期が偏っているということである。非加熱製剤については、青森の集団感染報道やその後の緊急安全性情報によって感染被害が顕在化したという社会的背景があったため、症例の収集が本格的に開始されはじめた時期が 1987(S62)年からであり、その前後の症例が比較的収集されている一方で、それ以前の症例は時間の経過等の理由からあまり収集されていない可能性がある。