

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⁵⁵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。

⁵⁵ H.Yasunaga. Risk of authoritarianism: fibrinogen-transmitted hepatitis C in Japan. *The 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として、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十分に行われていれば、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

ア) 肝臓専門分野における肝炎の予後の重特性に関する知見が、他の分野に伝達されていなかったのではないか？

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までの臨床データからは、1980(S55)年前後、ないしはそれ以前から、非 A 非 B 型ないしは 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。また、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(S45)年以前から認識されていた。しかしその後血液製剤からの肝炎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。1980(S55)年以降ですら、慢性肝炎の予後については、専門家の間でも見解の相違が見られており、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、C 型肝炎の予後が不良であることがはっきりしてから肝臓専門分野以外へその情報が波及していったものと推察される。肝臓学会などの専門領域において慢性肝炎の予後の重篤性が明らかになった後も、産婦人科などの他領域への速やかな情報伝達が行なわれる手立てが存在せず、結果的にしばらくの間止血薬としての有効性が優先され、フィブリノゲン製剤の使用は続き、肝炎の拡大を防ぐことができなかった。第 IX 因子による肝炎感染に関してもその後の肝炎の予後については同様の経過であったと考えられる。

イ) 出血治療における不適切なフィブリノゲン製剤の使用はなぜ改善されなかったのか？

医療現場で言えば、もっとも積極的にフィブリノゲン製剤を使用し、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。産科領域の出血治療の変遷について、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(S41)年からフィブリノゲン製剤の使用が推奨され、1990(H2)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。1989(H1)年の産科研修医向けの教科書にも、“慎重に”、と記載があるものの使用は認められている。2004(H16)年から 2005(H17)年にかけて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ゲン製剤の有効性は肝炎感染の危険性を上回るものであるとして、使用の正当性を述べている。そこには学会の権威者達によるフィブリノゲン製剤の使用推奨が、エビデンスに基づく科学的検証を妨げていたものと思われる。産科的出血に対してフィブリノゲン製剤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 人程度に減少しており、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言い難い。フィブリン糊は主に外科領域で多く使われ、肝炎感染の危険性はフィブリノゲン製剤と同様であるにもかかわらず、輸血しない症例にも出血予防に安易に用いられていた。胸部外科学会などではこれによって輸血を減少させ、ひいては肝炎感染を減少させるとの認識がもたれていた。輸血、血液専門分野ではフィブリノゲン製剤の止血効果が定かではなくむしろ使用により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、かつまた肝炎感染の危険性が高まっていることは 1965 年(S40)以降から報告されている。しかし、2008(H20)年の血栓止血学会でも低フィブリノゲン血症を呈した大量出血患者に濃厚血小板とフィブリノゲン製剤を投与することが重要であるとの報告があり、未だにフィブリノゲン製剤の使用が全く否定された訳ではないことも事実である。

行政側については、ウイルス不活化に関する企業側への指導や、肝炎の集団感染の報告の有効活用など、その責務の遂行が不十分であった。さらに厚労省の主催する研究班のウイルス性肝炎の予後に

ついで知見でさえも、実地の医療現場に充分還元されてはいなかった。

企業側については、フィブリノゲン製剤の止血剤としての薬効保持がウイルス不活化を含む安全性を高める作業と相反するというジレンマを技術的に克服できないまま、副作用としての肝炎感染の情報の収集、伝達を十分に行わず、結果的に臨床現場での対応の遅れを招き、肝炎患者の増加に繋がったことは明白である。これには利益追求を優先する企業論理が関与していた可能性も否定できない。

ウ) 総合的にフィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性および重篤性と医療現場への伝達状況はどうであったか？

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予後の危険性がエビデンスとなった。しかし、臨床現場において、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、外科医は肝炎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ゲン製剤を使用していた。また、情報伝達の不十分さなどにより安易に投与されていた可能性もあり、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。これらの背景には、行政側からの情報収集、伝達、企業への指導等の不足、企業側の副作用情報収集、臨床現場への伝達の不十分さがあり、これらが複合して薬害としての肝炎感染者の増大を招いた。

以上のように、フィブリノゲン製剤による薬害肝炎は、行政、製薬企業、医療現場のいずれにも責任の一端が有り、これら複合的な要因が、権威主義による治療法の変更の妨げ、不十分な情報伝達などと相まって肝炎感染者を増加させたことになったものとする。

(6) 提言

まず、当時の実状を正確に把握することを目的とした、当時本件に関与した医師、企業、行政担当者への聞き取り調査、および当時フィブリノゲン製剤を使用した医師へのアンケート調査を行うことが重要となる。そこではアンケート内容の検討も必要であると同時に、特にアンケート自体の医師や現在の医療環境への影響も考慮すべきであろう。すなわち日本では産科領域が分娩に伴う多くの訴訟を受けており、最近では福島県立大野病院事件⁵⁶などの例もある状況下でのアンケートの影響である。産婦人科医の希望者減少が起きないような配慮にもとづき、その意義が正確に関係者ならびに国民全体に伝わるための周到な事前準備が必要である。また、アンケート等を実施する際には、回答者が萎縮しバイアスの入った回答をすることがないように留意すべきである。

医薬品分野では、フィブリノゲン製剤などのような人の血漿から抽出された生物学的製剤に加え、遺伝子工学により作成されたアルブミンが実際に商品化され、いくつもの分子標的治療薬が臨床応用される様になり、さらに近い将来 ES 細胞、iPS 細胞なども臨床応用可能となり、患者に投与される日が来ることが予想される。これらの医薬品が優れた臨床効果をもたらし、多くの難治性疾患患者に福音をもたらすことは想像に難くない。フィブリノゲン製剤の遺伝子工学による製品化も既に成功していて、いずれ商品化されることになろう。それによって少なくとも感染性についての懸念は払拭されることになる。しかし副作用に関しては、人への投与が一般化して初めて見出されるものが少なくないことも事実であり、分子標的治療薬であるゲフィチニブ（イレッサ®）による間質性肺炎の多発はすでに社会問題化しており、ES 細胞や iPS 細胞では常に癌化のリスクがつきまとうことになろう。このように新たな医薬品の登場は今までの感染性とは別の新たな薬害を生み出す可能性を孕んでおり、さらに厳格な対策を講じておかねばならない。すなわち、これら薬害も含む医療上の問題が予見される場合には産官学の連携の下、専門分野を横断する学際的な諮問会議を設置して集中的な検討を進めることが肝要である。

また、論文や学会発表などの情報の発信、文科省、厚労省の科学研究費による研究成果、各種班会議などのまとめの公表において、発表者はそれらが結果的に専門分野を超えた活用や、社会に還元されたか否かを検証する責務を負ってはいない。現に厚労省主催の難治性肝炎研究班などの報告が産科や外科領域に十分伝わっていたとは思われない。このように今回のフィブリノゲン製剤による肝炎発症の拡大は、専門分野間の情報交換も大きな要因であり、今後は、特に公費による研究成果については、社会への波及性の予測、公表後数年経過してからの評価を改めて報告させるなどして、有機的かつ学際的な結果の活用を求めることも一法であろう。

一方で、医療現場では個々の多様な症例に対する医師の専門的判断においては裁量が尊重されるべきであり、学会などで新しい診療技術を広めていく際にも専門性は尊重されるべきである。しかし、こうした一連のプロセスの中で、医師がプロフェッションとして自らを律することもまた重要であり、権威主義による、エビデンスに基づく治療法の見直しの妨げなどは排除されなければならない。

行政のみならず、学会などの医療者自らが積極的に監視機構を設立し、社会への還元を柱とした情報公開、伝達システムの構築に主体的に取り込むことが求められる。

⁵⁶ 2004年12月におきた帝王切開手術時に大量出血し死亡した事件で、医師が逮捕・起訴され、医療界に衝撃をもたらした。2008年6月に福島地方裁判所で無罪判決が言い渡された。

参考資料

参考 1 :

東京地方裁判所昭和 50 (1975)年 2 月 13 日判決「弛緩出血ショック止血措置輸血措置懈怠」の影響
医療現場のフィブリノゲン製剤の使用に関し、「弛緩出血ショック止血措置輸血措置懈怠」の裁判により医師側が敗訴したという事実がある。この裁判の概要を以下に示す。

昭和 42 年の事例であり、分娩後、子宮の収縮不全を原因とする弛緩出血によりショック状態に陥った産婦に対し、医師としては迅速な止血措置を行うと共に、出血量、血圧数及び一般状態を確実に観察把握の上、輸血適応の状態に達したときには、時期を失することなく速やかに輸血措置を講ずべきであり、これを怠った過失があるものとされた事例である。

この裁判の判決要旨にて、以下のように述べられている。

「分娩時の出血の中でも特に重大視されている弛緩出血、しかも子宮の収縮不全がその原因として疑われる状態であったのであるから、医師としては、これに対して迅速な止血措置を行うと共に、出血量、血圧数及び一般状態を確実に観察把握の上、輸血適応の状態に達したときには、時期を失することなく速やかに輸血措置を講ずべきであり、これに伴い、血液の性状につき凝固性が疑われるとき、又は多量の出血によって生ずる出血傾向を防止する必要があるときには、線溶阻止剤や線維素原の投与をなし、輸血にしても新鮮血の大量輸血を施すのが当を得た注意義務ということができるとすべきである。」

また、この判決では、輸血による血清肝炎の危険性についても以下のように述べられている。

「輸血には血清肝炎の問題があつて、昭和 40 年、同 41 年はその発生のピーク時であり、また昭和 42 年当時血液の供給体制も不備な状況にあつたことから、血液に代わるものでまず体液のバランスを維持するということが医師の通念であつたが、前示のような理由から、産科医としては輸血に踏切るタイミングも念頭に置くべきであるとされ、また産科出血に際して行われる輸血は生命に関係し、緊急を要する場合が多いので、さしあたっての問題はその必要量を確保することであると唱えられていた。」

以上の判決が、昭和 50 (1975)以降、フィブリノゲン製剤の使用増加につながったとの指摘があるが、医療現場においては、裁判の判決よりも教科書、治療指針等の記載を参考に治療を行っていると考えられる。