

文献番号	年	出所	内容
5-20-8	1983 (S58)	神前五郎（東京都立駒込病院副院長）『DIC とその治療』外科治療 49巻4号	DIC に対する、補充療法としては、輸血や新鮮凍結血漿の輸注が有効であり、フィブリノゲン液及びクリオプレシピテートなどは血管内の血栓形成を助ける可能性があることから、特別の場合以外には、使うべきではなく、使用する際にはヘパリン等の抗凝固療法下で行うべきと記載。
5-20-9	1983 (S58)	寺尾俊彦（浜松医科大学産婦人科助教授）『産科ショックと DIC』産婦人科の世界 35巻9号	DCI により失われた凝固因子も新鮮凍結血漿で補うことができ、fibrinogen 量が低下し止血困難となった場合にも、その大部分の場合では fibrinogen 製剤は不要であるし、また、fibrinogen 製剤を大量に投与すると DIC を助長させることを記載。
5-20-10	1983 (S58)	鈴木正彦（杏林大学産科婦人科学教室教授）ら『DIC 症候群』産婦人科の世界 35巻	DIC により欠乏した血液凝固因子及び血小板を補充する補充療法としては、新鮮血輸血及び血小板輸血などが行われ、フィブリノゲンやその他の凝固因子製剤を投与することは、DIC を更に悪化させるとの考え方もあり、現時点では、その投与は否定的な傾向にあると記載。
5-20-11	1985 (S60)	松田保（金沢大学医学部第3内科）『治療総論』臨床病理—DIC の病態と臨床—その問題点 臨時増刊 63号	フィブリノゲンは、そのみでは 50mg/dl 以下に低下しないと出血を生じず、DIC に際してフィブリノゲン製剤を補充目的で使用することはあまり意味がないこと、血栓の材料を補給することにより DIC を悪化させる可能性があることを記載。
5-20-12	1988 (S63)	寺尾俊彦（浜松医科大学医学部産婦人科教室）ら『特集産科 DIC 治療の実際』臨床婦人科産科 42巻8号	消費性凝固障害に対する補充療法の項目で、DIC で失われた凝固因子や血小板は、諸種の凝固因子を含んでいる新鮮凍結血漿や新鮮血及び血小板浮遊液で十分補い得ること、fibrinogen 低下が著明な場合には、fibrinogen 製剤を投与することもあるが、大部分はその必要性はないこと、高 fibrinogen 状態はむしろ血液粘度を上昇させ、DIC をさらに悪化させる心配があること、同製剤を使用しても 1日 3g にとどめることを記載。
5-20-13	1988 (S63)	Bryan M. Hibbard『Blood coagulation and its disorders in pregnancy』Principles of Obstetrics	胎盤早期剥離は、産科でみられる凝固不全の原因としてもっとも一般的なものであり、これが起きると、血液凝固カスケードが活性化し、その結果、凝固成分が継続的に消費され、また、活性化因子が局所的に放出されると、それにより局所性の繊維素溶解が生じ、FDP が上昇し、これが全身循環中へと放出されると、血小板機能やトロンビン/フィブリノゲン反応に影響を及ぼし、また、抗凝固作用も示すことが記載されている。そして、その管理として、凝固不全の発見及びその影響を最小限に食い止めるためには、ショックの治療を行い、かつ妊娠を終了させる必要があること、血液量減少症に対しては、保存赤血球、クリオプレシピテート又は新鮮凍結血漿を用い（1l 中に 3g のフィブリノゲン、第 V、第 VIII、第 IX 因子を含有している。）、フィブリノゲンを単独で投与することは凝固過程を悪化させることもあることから禁忌であること、血小板減少症に対しては、濃縮血小板又は多血小板血漿を投与することが記載されている。
5-20-14	1993 (H5)	高橋芳右（新潟大学医学部第1内科）『DIC 治療の変遷と考え方』日本臨牀 51巻1号	DIC の補充療法として、DIC により血小板及び凝固性因子（特にフィブリノゲン）が低下しているから、血小板の補充には濃厚血小板又は多血小板血漿を用い、凝固性因子の補充には新鮮凍結血漿、フィブリノゲン製剤などを輸注するが、DIC 亢進のおそれがあることから、抗凝固薬の投与下で補充を行うこと、血液製剤の使用に当たっては C 型肝炎、新鮮凍結血漿では過量投与に注意することを記載。

上記の文献報告も含め、文献から推察される当該血液製剤による肝炎感染の危険性の認識について、時系列でまとめたものを以下に示す。

図表 5-21 フィブリノゲン製剤の危険性に関する認識の変遷

年代	フィブリノゲン製剤による肝炎感染の報告	肝炎の重篤性の認識	産科の認識	(参考) 産科以外の認識
昭和 30 年代 (1955～1964)	海外では、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性を報告する文献が既に存在していた。国内でも、昭和 39 (1964)年に報告がなされた。	血清肝炎から慢性肝炎、さらに肝硬変に進展する例が報告され、予後の重篤性が注目され始めた。一方で、慢性肝炎の統一的な診断基準や分類はなされていなかった。	フィブリノゲン製剤の有効性を肯定し、国内でのフィブリノゲン製剤の発売を望む旨が記載された文献が散見される。	—

年代	フィブリノゲン製剤による肝炎感染の報告	肝炎の重篤性の認識	産科の認識	(参考) 産科以外の認識
昭和 40 年代 (1965～ 1974)	国内においても、フィブリノゲンによる肝炎感染の報告がされ始めた。	B 型肝炎ウイルスの発見に伴い、B 型肝炎キャリアの一部は慢性化して、肝硬変、肝がんに進展するという病態が解明された。一方、C 型肝炎については、1974 (S49)年に、非 A 非 B 型肝炎ウイルスの存在が示唆されるにとどまっており、病態解明等は進んでいなかった。	産科出血の治療薬として、フィブリノゲン製剤の記載がある文献が多く見られる。今日の治療指針においても、産科出血の治療薬として、フィブリノゲン製剤が示されている。	前半は DIC に対する治療薬として、フィブリノゲン製剤の記載がある文献が多い。後半になると、DIC 治療について、フィブリノゲン製剤の血栓形成の危険性を述べる文献が散見され始める。中でも、1970 (S45)年に松岡らは、「輸血及びフィブリノゲンの単独投与は、血栓の材料を供給することになるため、禁忌である」と述べる。
昭和 50 年代 (1975～ 1984)	米国で、肝炎感染の可能性等を理由に、フィブリノゲン製剤の承認取り消しが行われた。 【1977 (S52)年】	非 A 非 B 型肝炎が慢性化することは認められていたが、その予後の解明については、より長期の観察が必要と考えられていた。	依然として、フィブリノゲン製剤の有効性を肯定するものが多く、今日の治療指針にも記載があるが、「血液が凝固してきたら速やかに投与を止めること」などの記載もみられ、昭和 40 (1965)年代に比べると、使用に対しては慎重な姿勢になっている。 一方、フィブリノゲン製剤の肝炎以外の危険性を述べる文献も散見されるようになる。 また、「産科 DIC は他の DIC とは違い、フィブリノゲン製剤が有効」と産科 DIC を他の DIC と区別する記述のある文献が多くなる。	基本的には DIC の治療に対してフィブリノゲン製剤を使わないとの旨の報告が多くなり始める。
昭和 60 年代 以降 (1985 ～)	昭和 62(1982)年に青森県三沢市でフィブリノゲン製剤による集団肝炎感染事件が発生し、加熱製剤へ切り替えられた。 しかしながら、その後乾燥加熱製剤の単独投与による肝炎感染の報告がなされた。	非 A 非 B 型肝炎の予後は不良とする文献が多くなるが、以前として、予後は比較的良好とする考えもあった。1989 (H1)年に HCV ウイルスが発見された後に、病態解明が飛躍的に進められた。	「フィブリノゲン製剤の有効性に疑問を投げかける文献もあるが、やはりフィブリノゲン製剤が有効であることには変わらない。」という論調の論文が多い。 1990(H2)年に至るまで、依然として、今日の治療指針に産科出血の治療薬として、フィブリノゲン製剤の記載がある。	—

iii) 医療現場の認識および対応

医療現場の肝炎感染に関する意識については、現状では、裁判における小林隆夫（浜松医科大学、産科）、寺尾俊彦（浜松医科大学、産科）、青木延雄（東京医科歯科大学、内科）らの以下の意見陳述¹²³程度しか資料がない。

そのため、現在研究班で調査を計画中である。

「産科医療の現場において、フィブリノゲン製剤の肝炎のリスクを考慮しても必要な製剤であることは、長年にわたり認められてきました。」（小林）

「フィブリノゲン製剤投与による肝炎の発生については、フィブリノゲン製剤が血液製剤である以上、肝炎が発生する可能性がゼロではないと考えられていましたが、このことは、新鮮血や新鮮凍結血漿などの他の血液製剤でも同様です。昭和 62（1987）年に青森県でフィブリノゲン製剤投与によって肝炎が発生したことが問題となるまでは、フィブリノゲン製剤投与による肝炎発生が特に多いなどの問題とはなっていませんでした。」（寺尾）

「フィブリノゲン製剤を使用すると肝炎になるということは、私が自治医大にいた時（※1967（S51）年）から既に聞いていましたので、私は、（血栓の形成だけでなく）フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性という観点からも、その使用は慎重にすべきであると感じておりました。」（青木）

¹小林隆夫『陳述書』2005（H17）年2月4日（東京乙 A173）

²寺尾俊彦『陳述書』2004（H16）年8月6日（東京乙 A149）

³青木延雄『意見書』2004（H16）年7月2日（東京甲 A202）

iv) 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る。

図表 5- 22 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ゲン血症に対する補充療法としてフィブリノ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、フィブリノゲンの低下のみが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 型非 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。</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い。

図表 5-23 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 日本肝臓学会、日本輸血学会の認識および対応

上記に学会に対して、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。

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、種々の血液製剤に関する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にずれが生じていたのではないかと考えられる。

図表 5-24 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。

図表 5-25 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。