

(3) 行政、企業、医療関係者などの対応整理

この項目では、知見の認識および伝達状況や最新知見に対する各主体の対応を検証する。

1) 行政の対応について

検証中 (検証 3)

2) 企業の対応について

検証中 (検証 4)

3) 医療現場・学会の認識および対応について

i) 当該血液製剤投与による肝炎感染についての文献報告

本項目では、各時点で、当該血液製剤による肝炎感染について、どのような報告がなされていたのかを検証する。

以下に、当該血液製剤投与と肝炎感染の関係について述べている文献報告を示す。これから分かるように、昭和 30 年代(1955~)からフィブリノゲン製剤の投与による肝炎感染についての報告が存在していた。海外では当該血液製剤による肝炎感染の危険性を述べる文献報告は多く、中でも、コーナインについての報告が多くみられる。国内につきも、昭和 40 年代(1965~)からフィブリノゲン製剤、第 IX 因子複合体製剤ともに肝炎感染の事例を述べる文献が見られる。

図表 5-17 当該血液製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染についての主な報告

文献報告	年	出所	内容
5-17-1	1957 (S32)	James H. Graham ら『POSTOPERATIVE HYPOFIBRINOGENEMIA Diffuse Intravascular Thrombosis after Fibrinogen Administration』The New England Journal of Medicine 257 巻 3 号	従来、フィブリノゲンは先天性及び後天性フィブリノゲン血症状態を改善するために使用されており、その使用による合併症は、当時まで肝炎発生のみであったが、著者がフィブリノゲンを投与した後、術後低フィブリノゲン血症を生じて広汎な血管内フィブリン沈着及びこれによる内臓梗塞が生じた症例があったことを報告。
5-17-2	1963 (S38)	Cronberg (Sweden)『フィブリノゲンにより感染する肝炎』	フィブリノゲン製剤を投与した 49 例の患者のうち、15 例に肝炎発生したこと、そのうち 6 例は輸血を受けたことがなく、他の肝炎感染源や肝障害の薬剤を服用したことがなかったこと、15 例すべてで肝炎感染はフィブリノゲン由来である可能性が高いことを記載
5-17-3	1963 (S38)	『Physicians' Desk Reference』Medical Economics	紫外線照射処理を行ったフィブリノゲン製剤について、肝炎ウイルスの存在は確定的な弊害であると考えられるべきであり、同製剤の使用を控えるべきであると警告
5-17-4	1964 (S39)	村上省三（日赤輸血研究所）ら『国際輸血学会議から』日本医事新報 2118 号	ニューヨークの Presbyterian Med. Center の報告で、出血による低フィブリノゲン血症患者にフィブリノゲンを投与して、6 か月生存した症例のうち、黄疸発生率が 14.3%に見られたというものがあったことを記載。
5-17-5	1964 (S39)	市川洋一（国立予防衛生研究所）「ウイルス肝炎に関する WHO 報告から」日本医事新報 2120 号	血清肝炎（SH）と流行性肝炎（IH）の感染源に関して「輸血及び滅菌されていない各種血液製剤の輸注」があること、無処置の混合血漿は混合数量にも左右されるが、0.12~12.2%と全血よりもはるかに高い発病率を示すこと、フィブリノゲン及び抗血友病性グロブリンは製剤の特質からいっても、混合血漿より感染源の潜在機会が多く、17%という報告があることなどを記載。
5-17-6	1966 (S41)	木本誠二（東京大学）『血清肝炎の予防に関する研究』厚生省医療研究助成補助金による研究班の報告	フィブリノゲン製剤（BPL 製剤）の投与を受けた 6 例の症例のうち 4 例に肝炎の発生が認められ、いずれも輸血を併用していたものの、1 例は家族供血によるものであったことを報告

文献報告	年	出所	内容
5-17-7	1967 (S42)	二之宮景光(東京大学)ら 『輸血源よりみた血清肝炎に関する考察』日本輸血学会雑誌 14 巻 4,5,6 号	供血源と肝炎の発生について調査したところ、献血単独輸血で肝炎を発病したものの中にフィブリノゲン製剤の投与が行われていたこと、胸部外科でフィブリノゲン製剤の投与を受けた 6 症例のうち 4 症例に肝炎の発症を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
5-17-8	1968 (S43)	二之宮景光(東京大学)ら 『手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究』日本輸血学会雑誌 16 巻 4,5,号	東大第 2 外科、胸部外科における輸血後肝炎発生の状況について、フィブリノゲン製剤を投与したもののうち、3 例について発生を認めたとして、さほど出血も甚だしくなく必然性の乏しい 2,3 の症例に対して行われたフィブリノゲン製剤の漫然とした投与は反省すべきものと考えていると述べる。
5-17-9	1970 (S45)	H. S. Kingdon (USA) 『Hepatitis after Konyne』Annals of Internal Medicine73 巻 4 号	Konyne 後の肝炎について、第 IX 因子欠乏症(血友病 B)の診断を受け、Konyne の投与が行われた 27 歳の白人男性が、それまでの 21 ヶ月間に、Konyne 以外の注射療法は受けておらずに、肝炎の臨床診断が下されたことを報告し、このことは少なくとも一部の Konyne 製剤はヒトに於いて血清肝炎を惹起することを証明するものであると述べる。
5-17-10	1971 (S46)	David M. C. Sutton (USA)ら 『Intravascular coagulation in abruptio placentae』Am. J. Obstet. Gynecol. 109 巻 4 号	凝固因子濃縮製剤、特にフィブリノゲンを投与することは、血清肝炎を伝播するリスクがかなり高く、線維素溶解を一層亢進させ、凝固障害が悪化する可能性があることから、適切ではないことを記載。
5-17-11	1971 (S46)	B. F. Boklan (USA) 『Factor IX Concentrate and Viral Hepatitis』Annals of Internal Medicine74 巻 2 号	第 IV 因子濃縮物及びウイルス性肝炎について、10 例の患者が Hemoplex (※ Konyne) の投与を受け 6 ヶ月以内に 4 例が臨床的に肝炎に感染し、肝炎に感染した患者たちは、異なるロットの第 IX 因子濃縮製剤の投与を受けていたこと、およびこれらの患者の死亡率はゼロで、各患者とも 3~6 週間で回復が得られたと記載。
5-17-12	1971(S46)	L. J. Hellerstein(USA) 『HEPATITIS AFTER KONYNE ADMINISTRATION』The New England Journal of Medicine 284 巻 18 号	Konyne 投与後の肝炎として、ベスイスラエル病院では Koyne の投与後恐らく肝炎と思われる臨床例が 70% (7 例中 5 例) あるいはほぼ確実な肝炎の症例が 40% (7 例中 3 例) 発生していることを記載。このことから血漿で十分な治療を行うことのできない遺伝性の第 II、VIII、IX あるいは X 因子欠乏症の診断が確立している患者に限って、この製剤を用いるよう制限していると述べる。
5-17-13	1972 (S47)	M. M. Oken (USA) 『Hepatitis After Konyne Administratuin』The American Journal of Digestive Diseases17 巻 3 号	Konyne 投与後に生じた肝炎について、Koyne を投与した患者 8 例のうち 5 例が、その後 6 ヶ月間に肝炎を発症し、うち 2 例がその後肝不全で死亡したことを記載し、考察として、この結果は、Konyne を投与すると、肝炎が続発症として頻繁に生じることを示唆した従来の報告を確認するものであると述べる。
5-17-14	1972 (S47)	R. Faria (USA) 『HEPATITIS B ASSOCIATED WITH KONYNE』The New England Journal of Medicine287 巻 7 号	コーナインに関連した B 型肝炎について、コーナインを投与された 9 人の患者中、6 人が黄疸性肝炎を発症した。7 人目の患者は、非黄疸性肝炎であったこと、コーナインを投与されなかった 23 人の患者のうち、肝炎を発症したのはたった 1 人であったこと記載し、肝炎発生率の違いは、コーナインを投与された患者には肝炎のリスクが増大することを明らかに示しており、コーナインの使用に関する医学的適応は、肝炎の発症率が著しく増大するリスクと比較考量の上、決定されるべきであると述べる。
5-17-15	1974 (S49)	L.F.Barker ら 『Transmission of viral hepatitis, type B, by plasma derivatives』	フィブリノゲン製剤による肝炎感染について、1948 (S23)年に Janeway が、1 ロットあたり 2000 例までのドナーからの血液から成る血漿プールから調整したフィブリノゲンを投与した 43 例のレシピエントに於いて、肝炎が 10%に発現したことを報告したこと、1957 (S32)年に Skinner は、フィブリノゲン製剤を投与した 17 例中 6 例に肝炎が発生したと発表したこと、1965 (S40)年に Phillips は 78 例中 11 例、1966 (S41)年に Anderson らは 394 例中 34 例、Mainwaring らは 9 例中 5 例、1969 (S44)年に Boeve らは 32 例中 10 例の発生を報告していることを記載。また、第 IX 因子複合体濃縮製剤について、これらの投与を受けたレシピエントに B 型肝炎ウイルスを感染するという記載があることを記載。これらの報告を受けて、フィブリノゲン、抗血友病因子及び第 IX 因子複合体を肝炎伝播の危険性の高い製剤に分類し、その使用を臨床決定の際には肝炎リスクを考慮に入れなくてはならないと警告

文献報告	年	出所	内容
5-17-16	1975 (S50)	A. J. Zuckerman 『ウイルス肝炎』	1965(S40)年に Mosley が、血液及び血液製剤を、その受血者に起こる輸血後肝炎の危険度にしたがって分類し、“平均的な危険”として新鮮血および1人の供血者からの血漿をあげ、“高度に危険”なものとしてはプールされた血漿、フィブリノーゲン、抗血友病グロブリンをあげたこと、米国の2つの大学病院における輸血に関連した肝炎の中で、フィブリノーゲンを輸血された人の比率が全血を輸血されて肝炎になった患者の35倍も多いという数字を引用していること、1966 (S41)年3月から1970 (S45)年1月までに、フィブリノーゲンの投与を受けた80名の心血管系術後患者のうち15人(19%)が肝炎となり3人(4%)が肝炎で死亡していることなどを記載。 また、Faria と Fiumara(1972)は開心術の術中術後に凝固因子製剤第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子の投与を受けた患者について、処置を受けた9人の患者のうち6人までは黄疸性肝炎を起こし、7番目の患者は無黄疸性の肝炎を発症し、他方、凝固因子の投与を受けなかった22人の中には僅か1人が肝炎となったにすぎなかったと報告していることを述べる。
	1975 (S50)	J. Craske ら 『An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor-VIII concentrate』 Lancet 2 巻 7927 号 221-3 頁	第Ⅷ因子製剤を投与された18例のうち、7例に非B型肝炎に、4例がB型肝炎に感染し、うち2名は非B型肝炎とB型肝炎両方に感染したことを記載。
5-17-17	1976 (S51)	J. H. Hoofnagle (USA)ら 『The prevalence of hepatitis B surface antigen in commercially prepared plasma products』 The Journal of Laboratory and Clinical Medicine 88 巻 1 号	HBsAg が陽性であるか陰性であるかにかかわらず、“高リスク”の血漿製剤(フィブリノーゲン、抗血友病因子、第Ⅳ因子濃縮製剤)は、なお肝炎を発生させ得るものと見なされるべきであること、HBsAg 陽性反応が稀にしかみられないフィブリノーゲンに、感染症を示すことが繰り返して証明されていることから、フィブリノーゲンのHBsAg の状態(陰性であるか、陽性であるか)は、その感染力を十分に反映しているとはいえないこと、第Ⅸ因子濃縮製剤は、驚くほど高い割合の患者で感染性を示すことが明らかにされていることなどを記載。
5-17-18	1978 (S53)	吉利和 翻訳『ハリソン内科学第8版』	正常血漿中のフィブリノーゲン値は、200mg/dl から400mg/dl であるところ、その欠乏は、先天性に起こることも、獲得性に起こることもあり、低フィブリノーゲン血症及び血管内凝固を伴う疾患には、①凝固への局所的刺激として、巨大血管腫、大動脈瘤、巨大血栓などの血管性のものと火傷、死児稽留、胎盤早期剥離、羊水栓塞などの組織障害、②蛇毒、ショック、グラム陰性菌又は腸性筋による敗血症、前立腺腫瘍、白血病などの凝固への全身的な刺激、肝臓障害による凝固調節の刺激場度などが記載されている。 DIC に対する第1の処置は、原因疾患に対するものであり、次の処置は、血液成分の補充であることから、補充療法は、抗凝固療法を行わずに施行すると血液凝固に対してより多くの基質を提供するにすぎず、血液凝固がコントロールされているかどうかを確実に知ることは困難である上、肝炎感染の危険があることから、フィブリノーゲンはできる限り投与しない方がよいことが記載されている。
5-17-19	1979 (S54)	安田純一 『血液製剤』 近代出版	血漿分画製剤について、血液凝固因子の製剤では、プールした血漿に由来する肝炎病原体による汚染の危険が特に大きく、そのため個人由来の血漿または少人数の血漿プールから製造しようとする努力がなされるとの記載があり、また血液凝固因子製剤について、凝固因子製剤の多くがB型肝炎病原体による汚染の危険を有していると記載。 さらにフィブリノーゲンの副作用の項目では、フィブリノーゲンの適応症はかつて考えられたほど広汎ではなく、血管内凝固がおこっているときは、単独投与は凝結をより亢進させることになるので禁忌である、さらにフィブリノーゲン製剤は多数の供血者の血漿をプールして製造されるため、肝炎感染の危険が大きいので、できれば1人あるいは少数の供血者血漿から由来するクリオプレシビテート(または乾燥抗血友病グロブリン)を以て代用すべきであるという意見があるとのこと、血液凝固第Ⅸ因子製剤の副作用の項目では、肝炎の伝播と血管内凝固の多発とが最大の副作用といえると述べる。