

2009年3月24日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

**検証5:当該医薬品による肝炎発症の危険性及び  
肝炎の重篤性に関する知見の進展と医療現場への伝達状況**

中間報告書 (案)

－ 目 次 －

(1) はじめに.....	3
(2) 肝炎の病態および肝炎感染リスクに関する知見の進展.....	5
1) 血清肝炎、非A非B型肝炎、C型肝炎の予後に関する知見.....	5
i) 昭和39年以前（～1964）の知見.....	5
ii) 昭和40年代（1965～1974）の知見.....	9
iii) 昭和50年代（1975～1984）の知見.....	12
iv) 昭和60年以降（1985～）の知見.....	17
v) 内科学の教科書における記載.....	21
2) 血液製剤による肝炎等の感染リスクに関する知見.....	23
i) 血液製剤の原料のおよび製造法の危険性について.....	23
ii) 当該血液製剤の不活化処理の違いによる肝炎感染の危険性について.....	29
iii) 当該血液製剤投与による肝炎感染についての文献報告.....	36
(3) 行政、企業、医療関係者などの対応整理.....	43
1) 行政の認識および対応について.....	43
i) 厚生労働科学研究費による研究について.....	43
ii) 当該血液製剤による肝炎感染情報の把握と対応.....	46
2) 企業の認識および対応について.....	51
i) ウイルス不活化処理に関するミドリ十字社の認識および対応.....	51
ii) 1985（S60）年までの市販後の副作用情報の収集と対応.....	58
iii) 1986（S61）年以降の市販後の副作用情報の収集と対応.....	60
3) 医療現場・学会の認識および対応について.....	68
i) 『今日の治療指針』および産科学系教科書の記載.....	68
ii) 医療現場の認識および対応.....	88
iii) 学会の認識および対応.....	89
iv) 医療現場の責任.....	93
(4) 各主体の対応の問題点の整理.....	94
1) 行政の対応の問題点.....	94
2) 企業の対応の問題点.....	94
3) 医療現場の対応の問題点.....	94
(5) まとめ.....	96
(6) 提言.....	98

## (1) はじめに

検証 5 では主に最新知見の進展とその知見の伝達および認識について検証を行う。

本検証ではまず、血清肝炎、非 A 非 B 型肝炎および C 型肝炎の予後に関する知見当該血液製剤の危険性に関する認識が専門分野においてどのように進展したのかについて整理・検証を行う。

次に、それらの最新知見に対する医療現場、行政、企業の対応および認識について整理・検証する。検証する観点、問題意識を以下に列挙する。

### ■ 行政について

- ・ 厚生科学研究費補助金による研究成果の医療現場等への伝達が不十分だったのではないか。
- ・ 企業からの副作用情報入手後の対応に問題があったのではないか。

### ■ 企業について

- ・ 当該血液製剤の危険性に対する認識が不十分であったのではないか。
- ・ 当該血液製剤による副作用情報の収集および伝達に不十分な点があったのではないか。

### ■ 医療現場について

- ・ 肝臓専門分野における肝炎の予後の重篤性に関する知見が、他の専門分野に伝達されていなかったのではないか。
- ・ 最新知見の治療方法への反映が不十分だったのではないか。

上記の観点で、フィブリノゲン製剤をはじめとする当該血液製剤の使用の妥当性に関して検証し、薬害再発防止のために、各主体はどのように最新知見を伝達および認識していくべきかという観点で提言を行う。

なお本検証に引用した資料、文献の主な収集方法を以下に示す。

### ①web 検索

医中誌 web および PubMed による和雑誌および洋雑誌の検索を行った。

和雑誌は下記の文献を検索対象とした。

- 肝胆膵
- 肝臓
- 犬山シンポジウム proceedings
- 肝臓学会抄録
- 日本消化器学会雑誌
- 日本産婦人科学会雑誌
- 日本輸血学会（現日本輸血細胞治療学会）雑誌
- 血栓止血学会雑誌

上記検索対象雑誌に対して、以下の検索語にて抽出を行った。

- ・ 血清肝炎
- ・ 非 A 非 B 型肝炎
- ・ C 型肝炎
- ・ 第 9 因子

- ・ フィブリノゲン

洋雑誌は主に下記の文献を検索対象とした。

- Journal of the American Medical Association
- Lancet
- New England Journal of Medicine
- British Medical Journal
- Annals of Internal Medicine
- Gastroenterology
- Hepatology
- Obstetrics and Gynecology
- Transfusion
- Thrombosis and Hemostasis

上記検索対象雑誌に対して、以下の検索語にて抽出を行った。

- ・ serum hepatitis
- ・ Non-A Non-B hepatitis
- ・ hepatitisC
- ・ fibrinogen

## ②その他

厚生省、厚生労働省の班会議、専門者会議等の報告書および薬害肝炎訴訟に用いられた資料

## ③上記方法で収集された資料の引用資料

①および②の方法で収集された資料に引用されている資料の中から重要と考えられる資料

## ④『今日の治療指針』および当時から出版されている国内外の内科、産婦人科分野の教科書

## (2) 肝炎の病態および肝炎感染リスクに関する知見の進展

### 1) 血清肝炎、非 A 非 B 型肝炎、C 型肝炎の予後に関する知見

本検証では、血清肝炎、非 A 非 B 型肝炎、C 型肝炎の重篤性に関して、各時点でのどのような文献報告がなされていたかを概観し、それらの報告により、各時点で医療現場が肝炎の重篤性に関してどのような認識を持ち得たかを検証する。

#### i) 昭和 39 年以前（～1964）の知見

図表 5-1 昭和 39 年以前（～1964）の肝炎研究に関する概要と背景

年	主な出来事	肝炎研究の進展	肝炎の予後の認識
1962 (S37)	(株)日本ブラッドバンクがフィブリノーゲン製剤の製造承認を申請		血清肝炎は慢性化することが多く、肝硬変に移行する場合もあり、従来考えていたよりも予後が不良であるとする文献が多い。ただし、慢性肝炎の診断基準や分類は定められておらず、肝炎ウイルスも同定されていなかったことから、慢性肝炎の予後について十分に解明されてはいなかったと考えられる。
1963 (S38)	厚生省、血清肝炎調査研究班設置	オーストラリア抗原（後に HBs 抗原と判明）の発見	
1964 (S39)	3 月：ライシャワー駐日米大使襲撃事件 大使は輸血で肝炎に感染 6 月：(株)日本ブラッドバンクの『フィブリノーゲン BBank』製造承認取得		

### 昭和 39 年以前（～1964）の知見について

昭和 39 年以前（～1964）の学術論文等においては、以下に示す通り、1960(S35)年の市田の報告（文献 5-2-7）に「血清肝炎の予後は想像より悪く、しかも無黄疸性血清肝炎より肝硬変へ移行するものを併せて考えれば、血清肝炎の予後については十分な注意の喚起を要するものと思われる」との旨が述べられており、また 1959(S34)年の小坂（文献 5-2-6）、1962(S37)年の上野らの報告（文献 5-2-10）に見られるとおり、血清肝炎の予後について従来考えられていたよりも不良であるとする文献が多い。また、1964(S39)年の織田の報告（文献 5-2-14）には慢性肝炎の診断基準や分類が当時はまだ定められておらず、何をもって慢性肝炎とするかの判断は各研究者によって異なっていること、報告される肝炎の慢性化率の幅は大きいことなどが述べられており、当時は A 型肝炎ウイルスおよび B 型肝炎ウイルスさえも同定されていなかったため、非 A 非 B 型肝炎という概念が存在せず、血清肝炎に対する十分な検査方法も存在しなかった

これらのことから考えると、この当時において輸血後肝炎の慢性化率が高く、一部には肝硬変に進展するものが存在することは認識されていたものの、十分に慢性肝炎の予後が把握できたかについては疑問が残る。しかしながら、厚生労働省の照会に対する 2002(H14)年 6 月 24 日付の社団法人日本肝臓学会からの回答書中に「輸血後肝炎の頻度が高く、また慢性肝炎への移行率も高く、ときには肝硬変に進展する可能性もあることから学会で注目され、その結果として厚生省による“血清肝炎予防に関する研究班”が 1963(S38)年に発足した。」「1964 (S39)年 3 月にアメリカ大使ライシャワー氏が暴漢に足を刺されるという事件が起こり、このとき行われた輸血によって輸血後肝炎となり、世間に大きな衝撃を与えた。これを受けて政府は売血制度から献血制度へ切り換えるために『献血の推進について』を閣議決定した。」との記述があり、さらに「当時の内科系の総合雑誌として最も権威があった雑誌「内科」で“ビールス性肝炎と輸血”（14 巻 1 号、1964）という特集が組まれている。」との記

述から鑑みるに、当時においても、既に学会では血清肝炎の予後に注目し始めており、研究者達は、血清肝炎の予後の重篤性に対する危機意識を持っていたことが推察できる。

図表 5-2 昭和 39 年以前（～1964）の肝炎の予後に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-2-1	1947 (S22)	Scheinberg IH et al. Homologous serum jaundice. <i>JAMA</i> 1947; 134(10); 841-848	Peter Bent Brigham 病院での一年間に及ぶ調査により、少なくとも 200 例の輸血もしくは輸血漿に 1 例は血清肝炎に感染すること、血清肝炎の原因のほとんどが輸血もしくは輸血漿であるとする 86 例に 1 例が血清肝炎に感染すること、および血清肝炎に感染した 15 例のうち 4 例が死亡し、その死亡率が 36%であったことなどを記載。	他	原	●
5-2-2	1953 (S28)	今永一（名古屋大学）、田中義守「輸血後の黄疸について」治療 1953; 35(10); 1021-1026	輸血後に現れる黄疸について、輸血の停止と適宜の肝庇護処置により急速に消褪し、後に特記すべき程度の肝障害を残さないようであると記載。	他	レ	○
5-2-3	1953 (S28)	World Health Organization. Expert committee on hepatitis first report. World Health Organization technical report series No.62	感染性肝炎および血清肝炎は前黄疸ステージと黄疸ステージの 2 つのステージに分けられ、多くの症例では無黄疸型肝炎が発症すること、典型的な症状として、食欲不振、吐気、嘔吐、腹痛、肝肥大、黄疸等があり、それらの症状が 1~10 週間続くこと、肝炎の症状が数年間持続するものはごく一部であること等を記載。	他	他	○
5-2-4	1953 (S28)	Murphy WP, Workman WG. Serum hepatitis from pooled irradiated dried plasma. <i>JAMA</i> 1953; 152(15); 1421-1423	調査の 150 日以上前に紫外線照射された乾燥人血漿を投与された 468 例のうち、血清肝炎の感染調査が行えた 180 例について、23 例（12.8%）に血清肝炎感染の症状が見られ、そのうち 7 例（30.4%）は肝炎が直接的な理由で死亡したこと、12.8%という感染率は輸血のみの場合の血清肝炎感染率 0.5%に比べて高いことなどを記載。	他	原	●
5-2-5	1954 (S29)	楠井賢造（和歌山医科大学内科）「血清肝炎について」日本臨牀 1954; 12(10); 44-50	血清肝炎とみなすべき 18 症例について、血清肝炎の死亡例については 2 例を除き 16 例は全治したが、従来の報告によると、急性黄色肝萎縮症を起こして死亡した例があり、その死亡率は ProPert : 42.8%、Cockburn ら : 42.8%、Scheinberg ら : 36.3%、Murphy : 30.4%、Spurling : 22.2%、英国保健省 : 22.2%、Grossman : 12.5%だったと記載	他	レ	●
5-2-6	1959 (S34)	小坂淳夫（岡山大学医学部第 1 内科）「流行性肝炎、血清肝炎の臨床」日本医学総会『日本の医学 1959 年・第 V 巻』第 15 回日本医学総会、1959.p.59-70	血清肝炎罹患後 6 か月から 1 年後に、33 例について肝生検を実施した結果、慢性肝炎と確信したものは 4 例（12.2%）。肝硬変は 3 例（9.1%）であり、著しく予後が悪いと報告。	他	レ	●

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-2-7	1960 (S35)	市田文弘(京大ウイルス研究所予防治療部), 鈴木司郎 「本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況」 医学のあゆみ 1960; 34(5); 245-250	血清肝炎の予後は想像より悪く、しかも無黄疸性血清肝炎より肝硬変へ移行するものを併せて考えれば、血清肝炎の予後については十分な注意の喚起を要するものと思われる旨を記載。	他	レ	●
5-2-8	1962 (S37)	北村治(東京大学伝染病研究所内科学研究部)ほか 「輸血後肝炎に関する研究-とくに輸血前からのGPT、GOTによるfollow-upについて-」 肝臓 1962; 4(1); 23-28	輸血量と肝炎発生率に相関がみられることから、ウイルスキャリアの存在を推定し、供血者集団が麻薬、覚せい剤常習者を多く含むことから、集団内でのキャリア化の発生を推察。	学	原	△
5-2-9	1962 (S37)	Allen JG, Carif PA, Sayman WA. Serum hepatitis from transfusions of blood. JAMA 1962; 180(13); 1079-1085	輸血のみもしくは輸血および輸血漿を行われた患者のうち、180日以上生存した2,547例について、血清肝炎発症率は3%(77例)、血清肝炎による死亡率は0.9%(13例)であったこと、39歳以下の患者では血清肝炎による死亡例がみられなかったこと、および輸血量以外の要因は肝炎感染率に影響していないようであることを記載。	他	原	△
5-2-10	1963 (S38)	上野幸久(自衛隊中央病院内科)ほか 「血清肝炎-とくに発生率、転帰と予防対策について」 肝臓 1963; 4(4); 17-23	血清肝炎の調査を行い、外科手術の63.9%に認め、無黄疸性肝炎の頻度が高く、これらは慢性化する可能性も高く、肝硬変へ進展したと推定された例が肝硬変例40例中8例であったことを報告し、血清肝炎が楽観できないものであることを警告。	学	原	●
5-2-11	1963 (S38)	上野幸久(自衛隊中央病院内科, 東京大学医学部)ほか 「血清肝炎の脅威とその対策」 日本医事新報社『日本医事新報』 1963; p.10-14.	血清肝炎は、慢性化しやすく、ときには肝硬変症へと進んでしまうとの問題があること、通常急性肝炎は発病後2か月前後で大多数のものが治ってしまうと一般には考えられているが、近年肝機能検査法が進歩し、肝生検が広く行われるようになってから、肝炎は必ずしも治り易くないことが認められてきていることなどを記載。	他	レ	●
5-2-12	1963 (S38)	北本治(東京大学伝染病研究所附属病院内科), 高山久郎 「輸血後肝炎の臨床」 内科 1963; 11(4); 647-656	輸血後肝炎の経過は個々についてかなりの長短の差があり、一般的には1か月から4か月で完全に治癒に至るものが多いが、流行性肝炎に比較して血清肝炎の経過は長かつ重いものが多いといわれている旨を記載	他	レ	●
5-2-13	1964 (S39)	上野幸久(東京大学)ほか 「無黄疸性肝炎」 内科 1964; 14(1); 52-58	血清肝炎が決して経過のよい疾患でなく、なかなか完全には治癒しない場合が少なくないこと、潜在性進行の例が決してまれではないと報告。	他	レ	●

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-2-14	1964 (S39)	織田敏次(東京大学吉利内科),鈴木宏「血清肝炎の予後」内科 1964;14(1); 59-64	肝炎の慢性化の定義について、『発病後どのくらいの期間を経過して正常化しないものを慢性化したとするかについては、国際肝臓研究会日本支部総会の慢性肝炎の定義に関する公開討議でも取り上げられたが、3か月、4か月あるいは6か月と区々であり結論は得られていない』とし、著者は1年以上経過してなお肝機能検査に以上を求めたものを対象として検討を行った。その結果、T療養所及びT中央病院では、発黄例で18例中6例(33%)、無黄疸例で38例中11例(29%)が慢性化し、吉利内科教室では、入院例で25例中16例(64%)、外来例で25例中11例(44%)であり、『血清肝炎の予後が流行性肝炎に比して悪いことは明らかである。特に無黄疸肝炎でも慢性化例がかなりみられることは注意を要する。』と報告 また、血清肝炎の慢性化症例では、その進展に伴って続発性肝硬変に移行する例が認められること、現在までに報告されている血清肝炎による肝硬変症の発生頻度が0.7~9.9%と非常に相違があることを報告	他	レ	△
5-2-15	1964 (S39)	厚生省薬務局 監修「愛の血液助け合い運動」薬務広報 1964;(562); p.14-18	血清肝炎が、ときには慢性化し、肝硬変に移行して死亡する例があるといわれること、および確実な予防法、治療法がなく、その対策の確立が強く叫ばれていることを報告。	他	他	●
5-2-16	1964 (S39)	World Health Organization Expert committee on hepatitis second report. World Health Organization technical report series No.285	肝炎から肝硬変への進展に関しては、ウイルス性肝炎と肝硬変は関係ないとする観察者がいる一方、慢性活動性肝炎および肝硬変は、臨床上ウイルス性肝炎と区別できない疾病から進展するとする観察者もあり、意見の一致は見られていないことを記載。	他	他	△

注) 文献の種類：学=学会誌、厚=厚生科研費研究、他=その他

文献の性質：レ=レビュー、症=症例報告、原=原著、他=その他

予後の重篤性：○=予後良好と記載、●=予後不良と記載、△=どちらともいえない

(以降の年表においても、上記のとおりである。)



ii) 昭和 40 年代 (1965 ~ 1974) の知見

図表 5-3 昭和 40 年代 (1965 ~ 1974) の肝炎研究に関する概要と背景

年	主な出来事	肝炎研究の進展	肝炎の予後の認識
1967 (S42)		第 1 回犬山シンポジウムにおいて、慢性肝炎の分類と診断基準が定められる	慢性肝炎の予後に関しては、一見治癒したように見えても再燃することがあるということが新たな知見としてみられる。一方で、長期予後については、ほとんどが治癒へ向かうという報告もある。慢性肝炎の経過観察期間が短いこともあり、長期予後については十分に解明されていなかったことが推察される。
1968 (S43)		B 型肝炎ウイルスの発見	
1972 (S47)	4 月：日本製薬㈱の非加熱濃縮第 IX 因子複合体製剤『PPSB-ニチャク』製造承認および㈱ミドリ十字の非加熱濃縮第 IX 因子製剤『コーナイン』輸入承認 6 月：厚生省、難治性の肝炎調査研究班設置 7 月：コーナイン (ミドリ十字) 輸入販売開始		
1973 (S48)		A 型肝炎ウイルスの発見	
1974 (S49)		Alfred Prince が A 型肝炎ウイルスも B 型肝炎ウイルスも関与しないと考えられる肝炎の存在を示唆	

昭和 40 (1965)年代の知見について

昭和 40 年代(1965~1974)には、A 型肝炎ウイルスおよび B 型肝炎ウイルスの同定がなされ、1974(S49)年には、Prince らにより、非 A 非 B 型肝炎ウイルスの存在が示唆されるとともに、この未知の肝炎ウイルスが原因の輸血後肝炎が少なからず存在することが示唆された (文献 5-4-7)。そのような状況の中で、慢性肝炎の予後については様々な報告がされており、慢性肝炎の予後が従来考えられていたよりは、比較的良好であるという報告 (文献 5-4-3) もなされている。また、1974 (S49) 年の上野らの報告 (文献 5-4-8) では、慢性肝炎は難治性の疾患ではあるが、肝疾患そのものにより死亡する例は少なく、社会復帰が可能なケースが多いことが記載されている。一方、1967 (S42) 年の上野の報告 (文献 5-4-3) のように、慢性肝炎を活動型と非活動型に分け予後を比較している文献なども見られるが、活動型の肝炎の予後が必ずしも重篤であるとされているわけではなく、同報告で上野は活動型に関しても「肝硬変に移行するものはごく一部である」としている。慢性肝炎の予後について、従来考えられていたよりは予後が良好であるとする文献が見られる理由として、慢性肝炎の経過観察期間が短かったことが原因の一つと考えられる。

昭和 40 年代(1965~1974)には、一見肝炎が治癒したかに見えた症例が再発することがあるとする 1969(S44)年の志方 (文献 5-4-5)、1972(S47)年の奥村 (文献 5-4-6) の報告がみられ、これらの報告はこの年代になって新たにみられる報告である。

図表 5-4 昭和 40 年代（1965～1974）の肝炎の予後に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-4-1	1965 (S40)	Senior JR. Post-transfusion hepatitis.. <i>Gastroenterology</i> ; 49(3); 315-320	世界中で、年に 30,000 例の輸血後肝炎感染者が発生していると推定されていること、入院している輸血後肝炎感染者の 10~12%が死に至ること、最終的に治癒するとしても多くの患者に重篤な症状が見られることなどを記載。	他	原	●
5-4-2	1966 (S41)	平山千里 (九州大学医学部第 3 内科) 「経過と転帰」九州大学血清肝炎研究班『血清肝炎の実体と対策』金原出版株式会社. 1966. p.64-77	本邦における輸血後肝炎の死亡率は 2%から 5%で比較的変動が少なく、累計してみると、468 例中 15 例 (3.2%) で、予想されるほど高率ではなかった旨を報告	他	レ	○
5-4-3	1967 (S42)	上野幸久 (自衛隊中央病院内科), 芳賀稔 「慢性肝炎の予後」臨床と研究 1967;44(9); 36-42	著者らが数年前から取った統計によれば、血清肝炎の 30.2%が慢性肝炎に進展すること、活動性慢性肝炎について観察を行ったところ、一方的に進行して肝硬変に進展するものは極一部であり、多くは、形態学的には肝硬変に近い変化が続き、明らかな肝機能異常が長く続いているにもかかわらず、容易には肝硬変には進展しないこと、肝臓を専門とする諸家の多くの見解は慢性肝炎は極めて治り難い病気であるということになっているが、著者らの成績によれば慢性肝炎からの肝硬変進展率は 7.8%であり、多くは一進一退しながら同じような状態を続けるか、漸次炎症が治まってきて、むしろ非活動性慢性肝炎か肝線維症といった状態になっていくこと、そのため医師の適切な指導と治療、および患者の協力があれば社会復帰が可能であることを述べる。	他	レ	○
5-4-4	1968 (S43)	上野幸久 (自衛隊中央病院, 三宿病院内科), 芳賀稔 「ウイルス性肝炎の予後とアフターケア」モダンメディア 1968;14(2); 624-632	従来ウイルス性肝炎は良性的疾患とみなされ、そのほとんどが 2 か月から 3 か月以内に全治すると考えられていたが、近年、肝機能検査の進歩と肝生検の普及によって、ウイルス性肝炎の中には経過が蔓延化し、慢性化し、さらには肝硬変へと進むものがかなりの率に上がることが明らかにされてきたこと、治癒率については流行性肝炎が 85%、血清肝炎が 80%をやや下回ること、致命率は流行性肝炎が 2.7%、血清肝炎が 4.1%であること、および慢性肝炎は肝硬変の前段階であるが、慢性肝炎のすべてが肝硬変になるのではなく、大多数は多少の弛張性を示しつつ、漸次病状が好転し門脈域の線維化という軽い病変を残すことはあっても、ほとんど治癒という状態まで達することなどを記載	他	レ	△
5-4-5	1969 (S44)	志方俊夫 (東京大学医学部) 「血清肝炎の病理学的研究 特にその遷延化と肝線維症について」昭和 43 年度 厚生省医療研究助成補助金 『血清肝炎の予防ならびに蔓延化防止に関する研究』 1969. p.54	血清肝炎が遷延化すれば、伝染性肝炎と同様に慢性肝炎を経て肝硬変症あるいは肝線維症を起こすことは明らかであること、このような遷延化し肝硬変症まで進展していく症例に関しては、最近の進歩した肝機能検査及び肝生検により臨床的にまた肝機能検査によっても全く血清肝炎が治癒したと思われた症例が、数年あるいは十数年たって血清肝炎の後遺症ともいべき状態に陥ることであることが記載されている。	厚	レ	△

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-4-6	1972 (S47)	奥村英正(日本医科大学第1内科)「慢性肝炎」内科 1972;29(6); 1043-1047	慢性肝炎は、必ず肝硬変へ移行するものではなく、長期間慢性肝炎のまま経過すること、慢性肝炎は、完全治癒しにくく、一見治癒したように見えても再燃しやすいこと、慢性肝炎という疾患では、死亡しないことなどが挙げられている。	他	レ	△
5-4-7	1974 (S49)	Prince AM et al. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. <i>The Lancet</i> 1974; 2(7875); 241-246	ニューヨーク大学病院で心血管手術を行った299例のうち、24週間の追跡調査を行った204例について報告した論文である。この報告では、204例中51例に輸血後肝炎症状が見られ、そのうち36例はB型肝炎ウイルス感染に伴う抗原抗体反応が見られず、また潜伏期間および臨床、疫学上の特徴がA型肝炎とも一致しなかったことから、A型肝炎ウイルスでもB型肝炎ウイルスでもない未知のウイルスの存在を指摘し、C型肝炎ウイルスと呼称した。	他	原	—
5-4-8	1974 (S49)	上野幸久(三宿病院)ほか「慢性肝炎の経過ならびに長期予後に関する臨床的研究」厚生科学研究費 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班『昭和48年度研究報告』1974. p.167-170	慢性肝炎患者のうち、5年以上経過を観察し得た94例について、前例の約80%は社会復帰を果たしており、また肝疾患そのものにより死亡したものは6.4%であり、長期的に見た場合慢性肝炎は比較的良性的の疾患に属し従来一般に考えられていたよりは良好であること、しかしながら完全な社会復帰には一般に数年以上の長期を要し、10年以上にわたり明らかな肝機能異常が持続する場合が少なくなく、慢性肝炎が難治性の疾患であることには変わりないことを記載。	厚	原	○

iii) 昭和 50 年代 (1975 ~1984) の知見

図表 5-5 昭和 50 年代 (1975 ~ 1944) の肝炎研究に関する概要と背景

年	主な出来事	肝炎研究の進展	肝炎の予後の認識
1976 (S51)	厚生省、難治性肝炎研究班内に非 A 非 B 型肝炎分科会設置 4 月：ミドリ十字社は、生物学的製剤基準名の変更に伴い、販売名を『フィブリノゲン-ミドリ』（非加熱製剤）に変更（→ 再評価対象から除外される原因となる） 5 月：ミドリ十字の非加熱濃縮第 IX 因子製剤『クリスマシン』（米国売血使用）製造承認申請 12 月：『クリスマシン』製造承認	A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルスの発見により、非 A 非 B 型肝炎の除外診断が可能となる。	非 A 非 B 型肝炎が高率に慢性化することは認識されていたが、慢性肝炎の予後については、さらに長期の観察が必要と考えられていた。
1977 (S52)	9 月：『クリスマシン』製造販売開始 12 月：米国 FDA がフィブリノゲン製剤の承認を取り消す		

昭和 50 (1975)年代の知見について

A 型肝炎ウイルス B 型肝炎ウイルスの発見により、非 A 非 B 型肝炎の除外診断が可能となり、非 A 非 B 型肝炎の研究が進められた。

この年代の知見の特徴として、昭和 20 (1945)年代後半の輸血後肝炎の増加から 20 年以上が経過しているため、本格的なレトロスペクティブ研究が行われるようになったと同時に、プロスペクティブ研究もみられるようになったことが挙げられる。特に 1977(S52)年の Knodell らによる研究（文献 5-6-4）は、プロスペクティブ研究により急性非 A 非 B 型肝炎が肝硬変に至る症例を報告した初めての研究である。

また、非 A 非 B 型肝炎から慢性肝炎、肝硬変、肝臓がん等への進展に関する論文等が多く報告されている。1982 (S57)年の清澤らの報告（文献 5-6-20）や 1983(S58)年の古田の報告（文献 5-6-22）にみられるように、非 A 非 B 型肝炎は病状の進展は遅いものの、肝硬変へと移行することが明らかにされている。

1978(S53)年の鈴木らの文献（文献 5-6-11）を嚆矢とし、昭和 50 年代後半(1980~1984)になると、1982(S57)年の清澤ら（文献 5-6-20）、1982 (S57)年の古田ら（文献 5-6-21）、1984 (S59)年の松浦ら（文献 5-6-23）の報告など、非 A 非 B が高率に慢性化するとする文献が多くなり、この点については見解の一致が見られる。また、このころから、上記の古田らや松浦らの報告にみられるように、非 A 非 B 型肝炎の病像を理解するためには、さらに長期の観察が必要であるとする論文が多く見受けられる。先述の社団法人日本肝臓学会からの回答書中にも、昭和 58 (1983)年ごろの状況について、「非 A 非 B 型肝炎は輸血後肝炎など急性期から prospective にみた場合には予後が良好であるが、肝硬変・肝細胞癌になった例から retrospective にみると予後が不良であるという落差が問題となり、議

論されていた。」とあるように、この当時においては、慢性肝炎の予後の重篤性を解明するには、さらに長期の経過観察が必要であると考えられていた。

図表 5-6 昭和 50 年代（1975～1984）の肝炎の予後に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-6-1	1976 (S51)	Ronald L. Koretz(USA) et al. Post-transfusion chronic liver disease. <i>Gastroenterology</i> 1976;71(5): 797-803	輸血後肝炎患者 47 例を輸血時から追跡調査したところ、29 例は、その GPT が 20 週以上遷延化し、慢性肝炎となったこと、29 例のうち、肝生検を行った 15 例については、9 例が慢性活動性肝炎、2 例が慢性持続性肝炎、4 例は未治療状態だったこと、慢性活動性肝炎の 9 例中 5 例は、何らの徴候も見られなかったこと、死亡した症例又は肝硬変に進展した症例はなかったことを記載	学	原	○
5-6-2	1976 (S51)	小路敏彦(長崎大学医学部第 1 内科) 「肝炎と肝硬変」 臨床と研究 1976;53(12);16-21	肝硬変 144 例中追跡患者 105 例の予後について、5 年以上生存した例は 41 例で、10 年以上は 18 例であり、肝硬変にも予後良好例があることを述べているほか、慢性肝炎についても、ほぼ 90%の症例は、治癒に近い静止状態に入るか、臨床的に治癒し、10%内外の症例が肝硬変へと進展するとし、慢性肝炎は必ずしも予後が悪い疾患ではない旨を記載。	他	原	○
5-6-3	1976 (S51)	鈴木宏(東京大学医学部第 1 内科),三田村圭二 「急性ウイルス肝炎」 臨床科学 1976;12(8);913-922	A 型肝炎及び B 型肝炎の診断が可能となってから、臨床経過及び組織像がこれらの急性肝炎と類似した非 A 非 B 型肝炎の存在が明らかとされ、輸血後肝炎の 90% 近くがこの肝炎であって、この例に慢性化例が多いことが注目され、今後、大きな社会問題に発展することも予想されること記載。	他	レ	●
5-6-4	1977 (S52)	Robert G.Knodell(USA) et al. Development of chronic liver disease after acute non-A,non-B post-transfusion hepatitis. <i>Gastroenterology</i> 1977;72(5): 902-909	44 例の急性非 A 非 B 型輸血後肝炎を示す患者を Prospektiv にその予後を研究した論文。44 例のうち 10 例で、最初に肝酵素の上昇が記録された後 12 か月から 36 か月目にかけて、慢性肝炎に一致した肝酵素の異常が続き、この 10 例における組織学的変化は、1 例には肝硬変症があったが、1 例には慢性持続性肝炎があり、他の 8 例には慢性活動性肝炎があったこと、この研究は急性非 A 非 B 型肝炎が慢性肝疾患及び肝硬変症へと進行し得るとの証拠を示していることを記載	学	原	●
5-6-5	1977 (S52)	市田文弘(新潟大学内科) 「慢性肝炎の予後」 からだの科学 1977;(75);83-87	慢性肝炎の肝硬変進展について、慢性肝炎から肝硬変に進展するにはかなり長い期間がかかることが多く、早い場合でも 3 か月から半年、長いときには 10 年以上もかかることもあり、肝硬変は肝癌を併発しやすいこともよく知られるようになったとしながらも、活動性慢性肝炎から肝硬変に進展するのはその 8%から 25%程度であり、多くの症例は治癒又は寛解に向かっているようであるとし、慢性肝炎、特に活動性のものは、前硬変であるとはいえず、慢性肝炎の概念のもので集められた症例を長い期間追跡調査すると、その一部のみが肝硬変に進展するに過ぎないことがようやく明らかになってきたことを記載。	他	レ	△

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-6-6	1977 (S52)	織田敏次 「はじめに」 難治性の肝炎・肝内胆汁 うっ滞調査研究班 『厚生 省特定疾患 難治性の 肝炎・肝内胆汁うっ滞調 査研究班 昭和 51 年度 研究報告』 1977.	A 型肝炎の実態の一部が解明されたことに伴い、非 A 非 B 型肝炎が日本におけるウイルス肝炎の半数以上を 占めること、非 A 非 B 型肝炎には慢性化例が少なから ず認められ、難治性の肝炎に占める比率が高いことが 明らかになったことなどを記載	厚	原	●
5-6-7	1977 (S52)	鈴木宏 (東京大学第 1 内科), 三田村圭二, 平沢 堯 「非 A・非 B 型肝炎 の臨床的研究」 難治性 の肝炎・肝内胆汁うっ滞 調査研究班 『厚生省特 定疾患 難治性の肝炎・ 肝内胆汁うっ滞調査研 究班 昭和 51 年度研究 報告』 1977. p.68-70	輸血後肝炎が発生するという事は、非 A 非 B 型肝炎 ウイルスキャリアが存在することを示すものであり、 さらにその約 3 分の 1 が慢性化するということは、慢 性肝炎・肝硬変の成因の上でも大きな意義を有してい るといえると述べる。	厚	原	●
5-6-8	1978 (S53)	大林明 (東京都立駒込病 院感染症科), 原田英治 「輸血後肝炎と非 A・非 B 型肝炎」 診断と治療 1978;66(6); 23-27	結びにて、輸血後肝炎から B 型はほとんど淘汰され、 現在では 90%以上が非 A 非 B 型肝炎で占められてお り、この型の急性肝炎が遷延、慢性化しやすいとい う点では、むしろ B 型肝炎よりも厄介な存在といえ ると記載。	他	原	●
5-6-9	1978 (S53)	長山正四郎 (新潟大学医 学部内科) 「非 B 型輸 血後肝炎の臨床的検討 —潜伏期間と予後との 関連について—」 肝臓 1978; 19(8); 9-14	非 B 型肝炎 39 例について、肝生検によって検索した 成績では、持続性肝炎 17 例 (43.6%)、慢性肝炎 4 例 (10.3%)、すなわち 39 例中 21 例 (53.9%) が遷延 化及び慢性化し、B 型輸血後肝炎の遷延化及び慢性化 率 33.3% (9 例中 3 例) に比べて高値を示す傾向を認 めたことを記載。	学	原	●
5-6-10	1978 (S53)	小幡裕 (東京女子医科大 学消化器病センター内 科), 林直諒, 本池洋二 「肝硬変・肝がんとウイ ルス肝炎」 総合臨床 1978; 27(6); 1069-1073	肝硬変および肝がんの成因についての項目にて、慢性 肝炎から肝硬変への進展例はそれ程多いものではな く、約 10%前後とみなされていることを記載。	他	レ	○
5-6-11	1978 (S53)	鈴木宏 (東京大学) 「ウ イルス性肝炎の発症 (ウイルス性肝炎の A,B,C 型<特集>)」 臨床 科学 1978; 11(12); 1411-1418	著者がみた症例においては、輸血後非 A 非 B 型肝炎の 約 25%が慢性化したこと、肝炎の慢性化、肝硬変への 進展及び肝細胞癌の発生には、肝炎ウイルスの持続感 染が大きな役割を果たしていることを記載	他	レ	●
5-6-12	1978 (S53)	矢野右人 (国立長崎中央 病院消化器科) 「非 A・ 非 B 型急性ウイルス肝 炎」 Medical Corner 1978;(46);71-77	長期予後は B 型肝炎ほど進行性がなく、慢性肝炎非活 動型に落ち着くものが多いと推定されるが、10 年後、 20 年後の予後がどうなるかについては、今後の臨床家 に課せられた命題であるとの旨を記載。	他	レ	△
5-6-13	1979 (S54)	Rakela J, Redeker AG. Chronic liver disease after acute non-A, non-B viral hepatitis. <i>Gastroenterology</i> 1979; 77(6):1200-1202	非 A 非 B 型肝炎 45 例をプロスペクティブに追跡調査 したところ、18 例が急性肝炎症状の後少なくとも 1 年の間には肝機能数値の異常を呈し、18 例中 4 例が肝 生検により慢性活動性肝炎と診断されたこと、この 4 例中 1 例は、肝不全で死亡したが、検死において、肝 硬変に進展した慢性活動性肝炎であったことが判明し たことを記載。	学	原	●

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-6-14	1979 (S54)	矢野右人(国立長崎中央病院消化器科),古賀満明,古河隆二「輸血後肝炎」臨牀と研究 1979;56(3);56-62	輸血後非 A 非 B 型肝炎の予後について、肝機能の点では、6 か月以上にわたり肝機能異常が持続したのは 71.4%であり、肝機能異常の遷延率は B 型肝炎に比較して明らかに高いこと、肝組織所見の点では、慢性肝炎活動型を経過する症例でも長期間の観察を行うと、大多数のものは慢性持続性肝炎又は慢性肝炎非活動型に移行し、B 型慢性肝炎のように活動性が経過とともに強くなり肝硬変へ移行する症例はみられないことを記載し、さらに、これらのことにより、輸血後非 A 非 B 型肝炎の長期予後は一般に良好と思われるが、肝硬変患者のレトロスペクティブ研究では、輸血歴を有する症例も多く、さらに 10 年以上にわたる長期観察での結論が要求されると述べる。	他	レ	△
5-6-15	1980 (S55)	大林明(東京都立駒込病院感染症科),原田英治「輸血後肝炎」外科診療 1980;22(8);959-963	B 型肝炎及び非 A 非 B 型輸血後肝炎の予後について、B 型肝炎の予後は良好であり、劇症肝炎にならない限り、完全に治癒するのに対し、非 A 非 B 型では、急性期の症状が軽く、検査でも軽症の例が多いにもかかわらず、約 30%以上が、6 か月を過ぎても、血清トランスアミナーゼ値の正常化をみないこと等が、諸家により報告されていること、著者の例でも、B 型輸血後肝炎は、6 か月以内に全例に肝機能の正常化がみられるのに対して、非 A 非 B 型肝炎では、遷延・慢性化が多いことを記載。	他	レ	●
5-6-16	1980 (S55)	織田敏次(東京大学第 1 内科)「ウィルス肝炎の研究-最近の動向」内科 1980; 46(2); 184-190	慢性肝疾患の約半数ないしは、それ以上が非 A 非 B 型肝炎と考えざるを得なくなること、肝硬変、肝癌は肝炎の終末像であるが、それは予言の域を出ず、実証するには長期にわたる経過の観察しかないことを記載。	他	レ	△
5-6-17	1980 (S55)	矢野右人(国立長崎中央病院消化器科),古賀満明「輸血後肝炎」内科 1980;46(2); 236-241	著者らが検討した輸血後非 A 非 B 型肝炎 56 例の 69.2%が慢性化し、血清トランスアミナーゼの異常が遷延することが同肝炎の特徴であること、肝組織像については、肝硬変に進展した例は、12 例中 1 例もなく、B 型慢性肝炎に比べて肝硬変への進展性は強くないことも特徴であることを記載。	他	レ	○
5-6-18	1982 (S57)	G. Realdi, et al. Long-term follow-up of acute and chronic non-A, non-B post-transfusion hepatitis: evidence of progression to liver cirrhosis. <i>Gut</i> 1982; 23(4); 270-275	開胸手術後に非 A 非 B 型輸血後肝炎を発症した 21 の症例を、その後 5 年以上追跡調査したところ、13 症例が慢性肝炎に進展したこと、13 例中 1 例は慢性持続性肝炎、2 例は慢性小葉肝炎、10 例は慢性活動性肝炎であり、10 例のうち 5 例は肝硬変を合併したこと、この結果から、急性輸血後非 A 非 B 型肝炎を発症した後に回復しない患者のうち相当数が肝硬変に進展し得ることを示していることを記載。	学	原	●
5-6-19	1982 (S57)	倉井清彦(東京大学医学部第 1 内科)ほか「HBs 抗原陰性肝細胞癌に関する臨床的研究」肝臓 1982;23(1);50-56	輸血を受けた時点から肝細胞癌発症までの年数は慢性肝炎、肝硬変に比べてその経過は長く、現時点で輸血後肝炎における肝細胞癌の発生率を評価することは難しいことが記載されている。	学	原	△

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-6-20	1982 (S57)	清沢研道(信州大学第2内科)ほか「非A非B型慢性肝疾患における輸血歴の意義について」日本消化器病学会雑誌 1982;79(1); 46-54	プロスペクティブ研究とレトロスペクティブ研究を行った結果を報告した論文。プロスペクティブ研究では、最長3年8か月の組織学的観察期間の間に肝硬変進展例はなかったこと、レトロスペクティブ研究では、非A非B型慢性肝疾患406例中輸血歴を有していたのは154例(37.9%)で、その内訳は、慢性肝炎283例中121例(42.8%)、肝硬変70例中26例(37.1%)、肝細胞癌53例中7例(13.2%)で、B型の慢性肝炎116例中4例(3.4%)、肝硬変42例中3例(7.1%)との比較では有意に高率だったこと、および輸血歴を有する非A非B型慢性肝疾患中、輸血時から肝疾患までの診断時までの平均年数が慢性肝炎13.6年、肝硬変17.8年、肝細胞癌23.4年であったことを記載。	学	原	●
5-6-21	1982 (S57)	古田精市(信州大学第2内科),清沢研道,赤沢賢浩「輸血後非A非B型急性肝炎の長期観察」厚生省血液研究事業『昭和56年度研究報告集』1982. p.51-56	非A非B型輸血後肝炎は肝機能の面から見ると遷延例が多く、また長期にわたり遷延する例もみられるが、組織学的推移をみると肝硬変あるいは重症の慢性肝炎活動型への移行はなく、10年ないし20年以上の長期の観察がさらに必要であることが認識されたことが記載されている。	厚	原	△
5-6-22	1983 (S58)	古田精市(信州大学第2内科),赤羽賢浩,清沢研道「非A非B型肝炎の疫学的,臨床病理学的研究」厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班『昭和57年度研究報告』1983. p.20-22	慢性肝炎に占める非A非B型肝炎の相対頻度はB型肝炎よりも高率であり本邦の慢性肝炎においては非A非B型肝炎が重要な位置を占めていることを記載し、これらの非A非B型肝炎中の約40%に輸血歴がみられることから、輸血後非A非B型肝炎が本邦の慢性肝炎の成因として大きな役割を果たしているものと考えられ、非A非B型慢性肝炎の進行は緩徐であるが、肝硬変、肝癌への進展、発生も稀ではなく、より長期の観察が重要であるとの旨を述べる。	厚	原	△
5-6-23	1984 (S59)	松浦寿二郎(広島大学付属病院輸血部)ほか「非A非B型急性肝炎の臨床的検討—輸血後肝炎を中心として—」肝臓 1984;25(8);13-18	現時点では、非A非B型肝炎では他の急性ウイルス性肝炎に比べ慢性化する確率は高く、この意味では予後は不良といい得ること、慢性化後の長期予後についてはB型肝炎に比べて比較的安定しており、その進行も緩徐である点から良好である可能性が示唆されること、Realdiらは、肝硬変への進展例を報告しており、非B型肝炎肝硬変には輸血歴を有する症例が多いことも事実であり、この点の解明には、さらに長期間のprospective studyの結果を待たねばならないことを記載。	学	原	△



iv) 昭和 60 年以降（1985～）の知見

図表 5-7 昭和 60 年代以降（1985～）の肝炎に関する概要と背景

年	主な出来事	肝炎研究の進展	肝炎の予後の認識
1985 (S60)	12 月：カッター社の加熱第 IX 因子製剤『コーナイン HT』輸入承認 12 月：ミドリ十字の加熱第 IX 因子製剤『クリスマシン HT』輸入販売承認		昭和 50 年代（1975～1984）に引き続き、非 A 非 B 型肝炎の予後に関する知見が集積されていった。 C 型肝炎ウイルスゲノムのクローニングをきっかけに、C 型肝炎の診断が可能となり、これにより従前は非 A 非 B 型肝炎として研究されていた慢性肝炎の多くが C 型肝炎であることが判明した。
1987 (S62)	1 月もしくは 3 月：青森県三沢市の産婦人科医が、「製剤で妊婦が肝炎に連続感染した」と厚生省に報告 4 月：ミドリ十字の加熱フィブリノゲン製剤『フィブリノゲン HT-ミドリ』製造承認		
1988 (S63)		C 型肝炎ウイルスゲノムのクローニングに一部成功	
1990 (H2)	ミドリ十字、抗 HCV 抗体ドナースクリーニングの予備検査を実施		

昭和 60 (1985)年以降の知見について

昭和 60(1985)年代以降も、昭和 50 年代（1975～1984）に引き続き、非 A 非 B 型肝炎の予後に関する知見が集積されていった。そして 1988 (S63)年の C 型肝炎ウイルスゲノムのクローニングをきっかけに、C 型肝炎の診断が可能となり、これにより従前は非 A 非 B 型肝炎として研究されていた慢性肝炎の多くが C 型肝炎であることが判明した。この後、1990(H2)年の西岡久壽彌、同年の清澤らの報告（文献 5-8-6, 5-8-7, 5-8-8）に見られるように、C 型肝炎が慢性化率や肝硬変への進展率が高い疾患であるとの報告がなされており、さらに清澤らの報告では C 型肝炎から肝硬変、肝がんへ進展するまでの期間についても報告されている。

最も新しい、慢性肝炎治療ガイド 2008（日本肝臓学会編）（文献 5-8-15）では、C 型肝炎の自然経過として、清澤らの文献（文献 5-8-8）を引用し、感染後 10 年、21 年、29 年でそれぞれ慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌に進展するとし、さらに HCV 感染から 20 年後に肝硬変に進展する頻度はおよそ 10-15%、HCV キャリアのうち、最終的に肝疾患で死亡するのは 20%前後と推定される、としている。

図表 5-8 昭和 60 年以降（1985～）の肝炎の予後に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-8-1	1986 (S61)	吉野泉(国鉄中央保健管理所)ほか「輸血後肝障害の長期追跡調査研究」肝臓 1986; 27(12); 1665-1668	輸血後肝障害は非A非B型肝炎ウイルスによるものと推測し、輸血後非A非B型肝炎の発症をみた症例の肝疾患予後は極めて不良であると推測。	学	原	●
5-8-2	1986 (S61)	大林明(国立療養所東京病院内科)「輸血後肝炎」Progress in Medicine 1986;6(5);15-20	NANB型輸血後肝炎は長年月の経過で肝硬変、肝細胞癌に進展する頻度が意外に高く、この発生を予防できない限り、将来においても受血者は肝硬変、肝細胞癌の高危険集団であることを示唆すると述べる。	他	レ	●
5-8-3	1987 (S62)	古田精市(信州大学第2内科)ほか「非A非B型慢性肝炎の長期予後」犬山シンポジウム記録刊行会編『第15回犬山シンポジウム ウイルス肝炎のトピックス—発生機序・転帰・腫瘍マーカー』中外医学社, 1987. p.53-58	著者らの成績では非A非B型慢性肝炎はB型慢性肝炎と比較し、肝硬変、肝癌への進行が緩徐で組織学的に改善することが比較的まれであること、非A非B型慢性肝炎の長期予後、とりわけ肝硬変、肝癌への進展増悪に関してはいまだに統一した見解の一致をみていないことを記載。	他	レ	△
5-8-4	1988 (S63)	上村朝輝(新潟大学医学部第3内科), 渡辺俊明, 樋口庄市「非B型輸血後肝炎の長期予後」肝胆膵 1988;17(5):979-983	非A非B型慢性肝炎は、慢性肝炎としての病変が長期持続することが多く、そのうち20%前後が肝硬変へ進展するものと考えられることを記載。	他	レ	●
5-8-5	1988 (S63)	市田文弘(新潟大学第3内科)ほか「非A非B型慢性肝炎の転帰に関する検討」厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班『昭和62年度研究報告』1988. p.16-18	非A非B型は、B型に比べて、改善例が少なく不変例が多い傾向が認められ、組織変化の進展が緩徐で、長期にわたり不変であるものが多く、改善する例が少ないことが特徴であると記載。	厚	原	○
5-8-6	1990 (H2)	西岡久壽彌(日本赤十字社中央血液センター)「輸血後肝炎・肝癌予防のアプローチ」診断と治療 1990;78(2):179-187	著者らの調査結果により、急性非A非B型肝炎→慢性肝炎→肝硬変→肝癌の一連の疾患が抗HCV抗体陽性と関係があることが明示されたと結論し、昭和63年度の日本の肝癌の犠牲者2万3000人のうち、HBV持続感染者は約6000人、HCV持続感染者は1万4000人と推定され、一般国民のHBVキャリア率2%、HCVキャリア率1.2%とすると、HBVキャリアは240万人、HCVキャリアは140万人となり、そのうち1年間にそれぞれ0.25%及び1.0%が肝癌死していることとなり、HCVの方が肝癌死のリスクが4倍高いと記載。	他	レ	●

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-8-7	1990 (H2)	西岡久壽彌(日本赤十字社中央血液センター) 「輸血後肝炎の予防」 最新医学 1990; 45(12); 2341-2344	HCVAb陰性の急性肝炎は輸血後、散発性を問わずその80%が慢性化すること、HBs抗原陰性の慢性肝炎 262例、肝硬変 159例、原発性肝癌 105例中それぞれ76%、67%、76%がHCVAb陽性 <sup>1</sup> であったことを記載し、さらに清澤らがretrospectiveな追跡調査により、輸血後に輸血後肝炎、HCVAb陽性、慢性肝炎、その活動化、肝硬変、原発性肝癌と進展した21症例を提示し、HCV感染と肝癌の病的因果関係を立証したと記載。	他	レ	●
5-8-8	1990 (H2)	Kiyosawa K (信州大学医学部内科) et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis c virus. <i>Hepatology</i> 1990; 12(4Pt1); 671-675	非A非B輸血後肝炎患者 231例(うち慢性肝炎 96例、肝硬変 81例、肝がん 54例)について、C型肝炎ウイルス抗体検査を行ったところ、慢性肝炎、肝硬変、肝がん例のそれぞれ89.6%、86.4%、94.4%で抗体が検出されたこと、それらのうち輸血日が判明している例について、輸血から慢性肝炎、肝硬変、肝がんと診断されるまでの平均進展期間は、それぞれ10年、21.1年、29年であったことを記載。	原	症	●
5-8-9	1999 (H11)	Elizabeth Kenny-Walsh et al. Clinical outcomes after hepatitis C Infection from contaminated anti-D immune globulin. <i>the New England Journal of Medicine</i> 1999; 340; 1228-1233	アイルランドにおいてC型肝炎ウイルスで汚染された可能性のある抗D免疫グロブリンを投与された可能性のある62,667例の女性をスクリーニングしたところ、704例にHCV感染の既往あるいは現病があったこと、うち390例が血清HCV RNA検査で陽性であったこと、このうち治療を受けた376例は17年間にわたってC型肝炎に感染していたことを記載し、さらにこのうち肝生検を行った363例について調査したところ、356例(98%)に炎症が見られ、軽度が41%、中程度が52%であり、186例に繊維化の所見が見られたが、肝硬変はうち7例(2%)で確認されたもしくは疑われただけであり、そのうち2例はアルコールの過剰摂取が認められていたことなどを述べる。	他	原	○
5-8-10	2000 (H12)	Manfred Wiese et al. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: A 20-year multicenter study. <i>Hepatology</i> 2000; 32(1); 91-96	1978年8月~1979年3月の間にサブタイプ1bのHCVで汚染された抗D免疫グロブリンを投与された2,867例の女性のうち、1,018例をプロスペクティブに20年間追跡調査したところ、投与後6か月以内に90%(917例)が急性肝炎に罹患したこと、そのうち85%が20年後もHCV抗体検査で陽性であり、55%がHCV RNA検査で陽性であったが、明らかな肝硬変は4例(0.4%)だけであったこと、罹患した女性のうち44%で行った組織学検査の結果、軽度から中程度の肝炎が96%、門脈の線維化が47%、隔膜の線維化が3%に見られたことを記載し、肝炎罹患以前は健康で若い女性がHCV(1b)に感染した場合、20年以内に肝硬変に進展する危険性は低いと述べる。	他	原	○

<sup>1</sup> Abは抗体のことであり、HCVHbはC型肝炎ウイルス抗体のことである。HCVAb陽性とは、体内にHCVAbが存在しているということであり、HCVが体内に存在している、もしくはかつて存在していたことを意味する。

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-8-11	2002 (H14)	World Health Organization. Hepatitis C. ( <a href="http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf">http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf</a> , accessed 06 January 2009)	C型肝炎感染者のうち、40%は自然治癒するが、60%は慢性肝炎となり、そのうち20%が肝硬変に進展し、さらに20%が肝がんに進展すること、C型肝炎感染者の5%程度が死に至ること、世界のC型肝炎感染者数は世界人口の3%にあたる1億7千万人と見られていることなどを記載。	他	レ	●
5-8-12	2004 (H16)	DB. Strader et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. <i>Hepatology</i> 2004; 39(4); 1147-1171	米国肝臓学会議 (AASLD) によるC型肝炎の診断、治療等についてのガイドラインの紹介。米国でのC型肝炎感染者は270万人と見積もられていること、C型肝炎感染者の55~85%が慢性肝炎となり、そのうち5~20%が20~25年を経て肝硬変に進展すること等を記載。	他	原	●
5-8-13	2006 (H18)	CL.Liu et al. Stability of hepatitis C virus RNA in various processing and storage conditions." <i>Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi</i> 2006; 14(6); 1238-1243	HCV RNAの安定性は抗凝固剤によって異なること、血液収集過程における不活化が重要であること、HCV RNAは4度では7日間、室温では3日間は安定であること、凝固因子製剤中のHCV RNAは3度凍結-溶解操作を行っても安定であることなどを記載。	他	原	△
5-8-14	2007 (H19)	S. Kalimi et al. Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing at room temperature. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2007; 28(5); 519-524	乾燥血液のHCVの感染性は4日間で消失することなどを記載	他	原	△
5-8-15	2007 (H19)	日本肝臓学会 『慢性肝炎の治療ガイド (2008)』 文光堂; 2007.	C型肝炎の壊死、炎症反応はB型肝炎より軽度で、進行も緩徐である。C型肝炎の予後は、病院受診者を対象とした研究と一般住民を対象とした研究で大きく異なる。Hospital-based studyではHCVキャリアーは感染後平均10年、21年、29年で慢性肝炎、肝硬変、肝癌に進展した。Population-based studyでは、ほとんどが肝機能正常あるいは軽度異常に留まり、性、年齢を合致させた一般健常人の予後と差が無い。HCVキャリアーのうち最終的に肝疾患で死亡するのは20%前後と推測される。肝硬変に進展すると肝細胞癌を合併する危険性が高くなり年間5-8%で肝発癌が認められる。	学	レ	●

#### v) 内科学の教科書における記載

下表に、内科学の教科書における慢性肝炎の予後の記載を示す。教科書の記載は専門家の認識を集約したものになっていると考えられる。以下の記載から、ウイルス性肝炎が肝硬変へと進展するということは昭和 30 年代（1955～）から認識されていたが、その進展率等については、長期にわたる経過観察が必要であるため、年代によって記載にばらつきがみられる。

図表 5-9 内科学の教科書における慢性肝炎の予後の記載

文献番号	年	書名	著者	慢性肝炎の予後
5-9-1	1962 (S37)	『最新内科学』 南江堂	石田二郎 慶応大 大学教授ほか	ビールス肝炎の全体の 5%以下が慢性化し、その中のあるものは回復し、あるものは肝硬変症へと進展する。
5-9-2	1974 (S49)	『新臨床内科学 第 1 版』医学書 院	岡山大学 島田宣 浩助教授	肝硬変への移行が問題になる。流行地の観察で、ウイルス性肝炎の 24.6-28.5%が慢性化し、さらに 3.7-3.8%が肝硬変へ移行している。
5-9-3	1976 (S51)	『新臨床内科学 第 2 版』医学書 院	岡山大学 島田宣 浩助教授	肝硬変への予後が問題となる。24-28%が慢性化し 3.7-3.8%は肝硬変へ移行している
5-9-4	1977 (S52)	『内科マニユアル』永井書店	東京大学 織田敏 次教授（編集者）	ウイルス性肝炎の一部（10～20%）は慢性肝炎となり、さらにその一部（5%程度）は肝硬変症へとすすむ。慢性肝炎の一部（慢性活動性肝炎では 0.8～10%）は肝硬変症に進展する。
5-9-5	1978 (S53)	『基準内科学』 中外医学社	旭川医大 並木 正義 関谷千尋	慢性肝炎から肝硬変への移行は 20～30%前後で、活動性のほうに多いが、非活動性にもみられる。
5-9-6	1980 (S55)	『新臨床内科学 第 3 版』医学書 院	岡山大学 島田宣 浩助教授	慢性肝炎は、治癒しにくい疾患である。長期間にわたり、肝機能障害を残す症例が多く、一部の症例では肝硬変に進展する。
5-9-7	1982 (S57)	『内科学Ⅱ』日 本医事新報社出 版局	新潟大学 市田文 弘教授	慢性肝炎について、本邦の報告では 8～25%の症例が肝硬変へ進展しているが、残りの症例は治療によく反応して、治癒または寛解に向かっているようである。
5-9-8	1984 (S59)	『新臨床内科学 第 4 版』医学書 院	岡山大学 島田宣 浩助教授	慢性肝炎は、治癒しにくい疾患である。長期間にわたり、肝機能障害を残す症例が多く、一部の症例では肝硬変に進展する。
5-9-9	1987 (S62)	『新臨床内科学 第 5 版』医学書 院	信州大学 古田精 一教授	慢性肝炎は数年ないし 20～30 年と長期にわたる経過をとる。この間、肝機能が軽快・増悪を繰り返すことが多い。慢性活動性肝炎、特に bridging necrosis を伴う慢性肝炎は、高率かつ早期に肝硬変へと進展する。（非 B 型肝炎の肝硬変への進展率は、慢性非活動性肝炎 14%、慢性活動性肝炎 28.8%、bridging necrosis を伴う慢性肝炎 41.7%）
5-9-10	1987 (S62)	『新訂第三版内 科学書』中山書 店	鈴木宏	非 B 型輸血後肝炎で約 15%が慢性肝炎に移行する。慢性肝炎について、非活動性慢性肝炎の予後は良好で、活動性慢性肝炎では数年ないし数十年で肝硬変に移行する例が多い。
5-9-11	1991 (H3)	『内科学 第 5 版』朝倉書店	上田英雄ら（編集 者）	非 A 非 B 型肝炎の慢性化しやすく、散发例で 30%から 40%、輸血後例では 50%以上を占めている。わが国の非 A 非 B 型の慢性肝炎例や肝硬変例においては、既往に輸血歴のある例が約 40%と高率であり、それらの成因は輸血後非 A 非 B 型肝炎が慢性化しやすいことと密接に関連している
5-9-12	1993 (H5)	『新臨床内科学 第 6 版』医学書 院	信州大学古田精 一教授	非 B 型慢性肝炎の約 95%は C 型肝炎である。慢性活動性肝炎、特に bridging necrosis を伴う慢性肝炎は、高率かつ早期に肝硬変へと進展する。（非 B 型肝炎の肝硬変への進展率は、慢性非活動性肝炎 14%、慢性活動性肝炎 28.8%、bridging necrosis を伴う慢性肝炎 41.7%）

文献番号	年	書名	著者	慢性肝炎の予後
5-9-13	1997 (H9)	『新臨床内科学 第 7 版』医学書院	信州大学清澤研 道教授	C型肝炎は慢性化率が高い。 いったん慢性化すると自然経過で治癒することはない。初感染から平均 20 年で肝硬変、平均 30 年で肝細胞癌へ進展する。
5-9-14	1997 (H9)	『新臨床内科学 第 7 版』医学書院	信州大学古田精 一教授	慢性肝炎は数年ないし 20～30 年と長期にわたる経過をとる。 非 B 型慢性肝炎の約 95%は C 型肝炎である。bridging necrosis を伴う慢性肝炎は、高率かつ早期に肝硬変へと進展する。(非 B 型肝炎の肝硬変への進展率は、慢性非活動性肝炎 14%、慢性活動性肝炎 28.8%、bridging necrosis を伴う慢性肝炎 41.7%)
5-9-15	2002 (H14)	『新臨床内科学 第 8 版』医学書院	信州大学清澤研 道教授	C型肝炎は慢性化率が高い。 いったん慢性化すると自然経過で治癒することはまれである。初感染から平均 20 年で肝硬変、平均 30 年で肝細胞癌へ進展する。
5-9-16	2002 (H14)	『新臨床内科学 第 8 版』医学書院	虎ノ門病院熊田 博光	C型肝炎について、慢性肝炎から肝硬変への進展率は、F1 で約 7%、F2 では約 15%、F3 では約 50%が肝硬変へ進展する。また肝硬変から肝臓への進展は、年率 5%～7%で肝臓へ進展する。
5-9-17	2008 (H20)	『内科学第 9 版』 朝倉書店	千葉大学横須賀 進	急性の 70%が慢性化し 20-30 年で肝硬変、30-40 年で肝臓が認められる例が多い。

## 2) 血液製剤による肝炎等の感染リスクに関する知見

本検証では、当該医薬品の危険性についての知見の変遷を血液製剤の原料の危険性について、および当該血液製剤の投与による肝炎感染の危険性について、各時点での論文を考察することで、知見の変遷を検証する。

### i) 血液製剤の原料のおよび製造法の危険性について

当該血液製剤は、国内および国外の有償採血由来の血漿を原料とし、製造工程の一部に多数の供血者の血漿をプールしたプール血漿を用いていた。この売血原料およびプール血漿が肝炎感染拡大の一因になっていたと考えられており、この項目では、売血原料およびプール血漿の危険性についてどのような報告がされていたのかを把握し、これらの危険性を検証する。

#### ① 売血原料の危険性について

売血由来原料の危険性についての報告は昭和 30 年代後半(1960~)から多く見られる。1963(S38)年の村上の報告(文献 5-10-1)などにあるように、売血者の特徴として、貧困層が多い、健康管理状態や衛生状態が劣悪である、売血者集団内に同一の注射器を回し打ちする者がいる、等の特徴があり、これらの売血由来の原料の肝炎ウイルス感染の危険性は健常者に比べて高いということが考えられる。

図表 5-10 売血原料の危険性に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容
5-10-1	1963 (S38)	村上省三(日赤中央病院血液銀行)「血清肝炎の輸血対策」肝臓 1963;5(1); 14-15	売血の危険性について、Allen らは、職業を持っている人は、無職の供血者よりも肝炎を起こすことが少なく、Hoxworth も売血者血液は献血者血液よりも 4 倍危険であるとしていること、Potter、Norris なども囚人血液は献血者血液に比べて 4、5 倍肝炎発生率が高いとし、貧困者からの血液提供をやめなければ肝炎問題は解決しないといわれていることを記載。さらに、我が国の状況について、医療に使用される血液の 97%は いまだ売血により得られたもので、そのうちかなりの部分が貧困者階級、特に集団的居住を行っている階級から得られており、これらのグループでは麻薬中毒、覚醒剤中毒などがみられ、また、職業提供者が増血剤注射を行っていること及びこれらの注射が肝炎ウイルスを死滅せしめ得ないような不完全な消毒の下に行われていることから、これらのグループは肝炎ウイルス蔓延に好適な環境を作っていることを指摘。
5-10-2	1963 (S38)	水野明(東京大学木本外科,東京大学輸血部)「輸血による血清肝炎の発生とその対策」肝臓 1963; 5(1); 9-10	学生を主体とした東大輸血部の供血者群と血液銀行の供血者群の比較調査等から、職業的供血者からの採血を行っている血液銀行の血液を用いると輸血後の血清肝炎が増加すると考えられ、できれば家族からの採血や、予献血をもちいるなど、恵まれた生活環境にある供血者の血液を用いることが望ましいが、現状ではすべての輸血に対して予献血を用いることは困難なので、輸血の適応をより厳格にし、不必要な輸血は避ける必要があると述べる。
5-10-3	1964 (S39)	吉利和(東京大学)ほか「ビールズ性肝炎と輸血」内科 1964;14(1); 92-105	職業的売血者について、職業的売血者は経済的に恵まれない人が比較的多く、環境も余り恵まれていないこと、それらの人の中には、文献などによると覚せい剤や増血剤などを、消毒の不十分な注射器を用いて自分で注射しているものがかかりおり、その中に肝炎ウイルスのキャリアがあれば、そういうグループ間に肝炎ウイルスが蔓延しやすいというようなことがあるのではないかとされていると記載。

文献番号	年	出所	内容
5-10-4	1964 (S39)	村上省三（日赤輸血研究所）「輸血後肝炎の予防対策-供血者の管理-」内科 1964; 14(1); 65-70	予献血血液の方が売血よりも肝炎発生率が低いとし、その理由として第1に、予献血では肝炎既往歴者を問診によって除くことが可能であるのに、職業的供血者では肝炎の既往の申告は期待できないため、売血ではこのことがほとんど期待できないこと、第2の理由として、予献血と売血者では、種々の肝機能検査値にかなり顕著な差が認められ、肝機能異常の血液を使用した場合血清肝炎発生率が高いことから、予献血使用群では肝炎発生率について良い成績が得られていること、第3の理由として、職業的売血者の多くは偽名を使用し、住所を偽ったり住所不定であったりするため、検査のため呼び出そうとしても不可能な場合がほとんどであるため、売血では供血者のフォローアップがほとんど不可能であることを挙げ、売血制度から速やかに予献血に切り替える必要があると述べる。
5-10-5	1964 (S39)	中尾喜久（東京大学中尾内科）「本邦における血清肝炎の問題点」内科 1964; 14(1); 4-5	血清肝炎の対策面での問題点として、供血液制が営利事業的性格で行われていることを最も強く問題視すべき点として指摘し、規制はあるにしても血液を高価に売ろうとし、血液を安価に採集しようとする人間性の心理的弱点と複雑な社会悪の諸要素とが絡み合っており、我が国における供血事業の一面の暗さを形成しているように思われると記載。
5-10-6	1967 (S42)	吉利和「血清肝炎の予防に関する研究 総括」『血清肝炎の予防に関する研究(昭和41年度 厚生省医療研究班助成補助金による)』1967; p.1	昭和40年9、10月の2ヶ月間に輸血、輸血漿あるいは血液製剤を使用した症例について、血清肝炎の発生頻度を全国規模で調査したところ、供血者の発生頻度は、売血によるもの38.3%、預血22.0%、献血17.0%であったと報告。
5-10-7	1979 (S54)	P.M.Ness, H.A.Perkins. Cryoprecipitate as a reliable source of fibrinogen replacement. <i>the Journal of American Medical Association</i> 1979;241(16);1690-1691	商業的フィブリノゲン製剤の連邦承認取消しの主な理由として肝炎伝播の高度の危険性があり、この危険性は(1)大規模プールのドナー血漿を用いること(2)売血ドナーを使用していること(3)B型肝炎表面抗原を低レベルまで排除するための高感度検査が成功していないこと(4)非A非B型肝炎を排除することが現在不可能であること(5)フィブリノゲン製剤が(肝炎ウイルスの不活化のために必要な)60度の加熱に耐え得ないことにより生じたと記載。
5-10-8	1983 (S58)	吉原なみ子（国立予防衛生研究所血液製剤部）「供血者の選択に必要な検査」 <i>Medical Technology</i> 1983;11(7);592-601	国立療養所東京病院の片山の追跡調査を引き、売血が主体であった民間血液銀行の時代の昭和38年ないし昭和39年の輸血後肝炎は、50%を超えていたこと、売血を廃止して献血制度への移行期の昭和40年から昭和42年には31%と減少し、昭和43年に日赤血液センターの献血の一本化が完全実施されるに至り、輸血後肝炎は約16%と減少したことを記載。
5-10-9	1984 (S59)	厚生省薬務局生物製剤課「血液事業のあゆみ」「献血の現状」『血液事業の現状 昭和59年度』1984. p.3-18	血液銀行が各地に設置された当時の売血者は、おおむね失業者やその日の仕事にあぶれた日雇い労働者などの一部の限られた階層の人々が多く、その背景は暗いものがあり、その後、血液を売ることにより安易に現金を手に行うことから、自己の健康をも顧みず売血を常習とするものが現れ、頻回採血の弊害が目立ち始めたこと、固定化した売血者からは、採血基準を無視した過度の採血が行われがちとなり、昭和34年ころから売血常習者の健康問題としての貧血傾向が目立ち始め、さらに売血の血液は「黄色い血」と呼ばれ、輸血用血液としての品質低下や輸血後肝炎の発症などの弊害が増加してきたことを記載。
5-10-10	1986 (S61)	青木繁之（献血供給事業団）「血液供給と血液事業の諸問題」 <i>Laboratory and Clinical Practice</i> 1986; 4(2); 55-61	米国の売血所には血液製剤メーカー直営のものと、個人経営あるいはメーカーでない会社のものがあり約半々と思われるが、個人経営の売血所は、一般の人が立ち寄れない犯罪地域や貧しい人たちの集まる浮浪者の街にあり、メーカーは、個人経営店と契約していたり、スポット買いをしたりしていると記載。



また、国内でフィブリノゲン製剤が製造承認される 1964 (S39)年以前の国内における売血に関する出来事を以下に示す。1962 (S37)年には、「黄色い血キャンペーン」が行われ、1964 (S39)年のライシャワー事件をきっかけとして、保存血について、売血制度から献血制度に切り替えることが閣議決定されるに至ったことから考えると、昭和 30 年代後半(1960~)には売血の危険性が広く認識されたと考えられる。

さらに 1975(S50)年には、WHO が有償血液の肝炎リスクの高さを理由に、自発的で無償の献血に基づくナショナル献血サービスの発展を推進することの要請を決議しており、国内においても同 1975 (S50)年に血液問題研究会が厚生大臣に対し、「今後のわが国の血液事業は、献血による血液確保の対象を、保存血液のみならずおよそ医療需要がある以上、いわゆる新鮮血液を含めて、全血製剤、血液成分製剤、血漿分画製剤の全ての血液製剤に拡大し、その製造に必要な血液は全て献血によって確保するという原則を確立すべきである」との意見具申が行われていることから考えても、売血の危険性については重要な問題として認識されていたと考えられる。

図表 5- 11 1964 (S39)年以前の売血に関する国内での出来事

年	出来事	内容
1950 (S25)	輸血問題予備懇談会の方針	厚生省、東京都、日本赤十字社、日本医師会等によって構成される輸血問題予備懇談会において、「日赤を中心として無償の原則で血液事業を経営することが望ましい」という方針が出され、1952 (S27)年からこの方針に基づいて日本赤十字社は供血者の募集を始めた
1960 (S35)	第 8 回国際輸血学会	東京において開催された第 8 回国際輸血学会において、保存血（輸血）の多量使用は肝炎の多発要因になること、日本における輸血の大半が売血によって行われていることなどが、スイス・オランダ等の海外の学者らによって取り上げられ、血液銀行など日本における血液行政のあり方が批判された
1961 (S36)	東大輸血梅毒事件に対する判決	売血由来の輸血をされた患者が梅毒に感染したという 1948 (S23)年の事件について、血清反応証明書を持参した売血者から簡単な問診を行ったうえで血液を採取し、輸血を行った医師の行為について、最高裁は、具体的かつ詳細な問診を為せば結果を回避できた可能性がないとは言えないとして過失を肯定した
1962 (S37)	「黄色い血」キャンペーン	日本の輸血の大半が売血に依存し、輸血後肝炎が増えている問題がマスコミ報道され、いわゆる「黄色い血」問題として国民の間でも社会問題と認識されるようになった
1964 (S39)	ライシャワー事件	3月に駐日米国大使であるライシャワー氏が輸血後肝炎になり、それが売血による輸血であったことが大きな社会的反響を呼び起こした。
1964 (S39)	閣議決定 (献血制度への切り替え)	同年 3 月のライシャワー事件を受けて、8月に保存血（全血製剤）について、売血制度から献血制度に切り替えることが閣議決定された。

## ② プール血漿の危険性について

プール血漿の危険性についての報告は昭和 30 年以前(~1955)から見られる (文献 5-12-1, 5-12-2)。1963(S38)年の内藤の報告 (文献 5-12-5) で「乾燥人血漿の注輸によって起こる肝炎の発生率が全血の場合に比べて高い理由は、多数の固体から採取した血漿を 1 容器中に混合するため、100 個のうち 1 個の分のみが virus を含んでいても全体を汚染することになるためである」と述べられているように、プール血漿については、プールに入れられた血漿のうち、一人でも肝炎ウイルス感染者が存在した場合、そのプール血漿を用いて製造された血液製剤はすべて肝炎ウイルスに感染する危険性があること、そのためプール血漿を用いて製造された製剤は肝炎感染のリスクが高いことが述べられている。また、WHO が 1953(S28)年にプール血漿について、「肝炎が伝播するリスクがこれを投与することにより得られる有用性が上回る事が明らかとなるまで、使用を控えるようアドバイスすることを推奨する。」とし、さらに 1968(S43)年には、米国医学専門委員会が、プール血漿使用禁止の勧告を行っていることも考慮すると米国では既に昭和 40 年代(1965-1974)にはプール血漿を用いて製造された血液製剤の肝炎感染リスクが高いことが認識されていたと考えることが出来る。他方、国内においても、昭和 30 年代後半(1960~)からプール血漿の危険性についての文献報告が複数見られる (文献 5-12-4, 5-12-6 等) ことから、危険性の認識は可能であったと考えられる。

図表 5-12 プール血漿の危険性に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容
5-12-1	1948 (S23)	Sydney S.(USA), et al. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XXXVI. inactivation of the virus of homologous serum hepatitis in solutions of normal human serum albumin by means of heat. <i>The Journal of Investigation</i> 1948; 27(2); 239-244	ほとんどの疫学研究は、同属血清肝炎の危険は全血よりも血漿でより高いことを強く示唆しており、これはおそらく、多くの供血者（この中にはウイルスに感染した人が存在する可能性がある）からの血漿をひとまとめにした（それゆえに汚染された可能性のある）各プールを、複数の患者に投与することによって発生するのであろうと記載。
5-12-2	1953 (S28)	楠井賢造(和歌山医科大学内科) 「血清肝炎について」 日本臨牀 1954; 12(10); 44-50	一般に、プール血漿あるいは血清注射よりも全血輸血の方が肝炎発生率は低いといわれていること、輸血あるいは各種血液製品の注射に伴う血清肝炎予防の問題は、各方面からの研究努力にかかわらず、今なお未解決のままに残されているとした上で、プール血漿の使用をやめるか、やむを得なければプールの大きさをできるだけ最小にとどめ、一つのプールからとった血漿の注射を受ける人数を制限することも必要かと思うことを述べる。

文献番号	年	出所	内容
5-12-3	1958 (S33)	M.M.Strumia(USA) et al. The incidence of posttransfusion hepatitis. II. A 13-year survey including 2 years during which blood donors were screened by means of liver function studies. <i>American Journal of Clinical Pathology</i> 1958; 30(2); 133-142	過去 13 年の観察の間に、14,689 単位の血液あるいは血漿もしくはその両者の輸血により 44 人の肝炎患者が発生し、その発生率が 0.8%であったこと、血漿の紫外線照射は無効であり、プールサイズが大きくなれば肝炎の発生率が増加するようであることを述べる。
5-12-4	1961 (S36)	鳥居有人(国立東京第一病院外科) 「血清肝炎の予防に関する最近の動向」 日本輸血学会雑誌 1961; 7(6); 366-373	乾燥血漿は投与後に肝炎が多発すること、その原因は多人数の供血者から得られた血漿を混合するからと指摘
5-12-5	1963 (S38)	内藤良一(日本ブラッド・バンク) 「輸血後肝炎と戦う」 <i>Medical Post Graduates</i> 1963;1(7);17-29	乾燥人血漿の注輸によって起こる肝炎の発生率が全血の場合に比べて高い理由は、多数の固体から採取した血漿を 1 容器中に混合するため、100 個のうち 1 個のみが virus を含んでいても全体を汚染することになるためである。
5-12-6	1964 (S39)	岩田和夫(東京大学細菌学) 「肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題点」 内科 1964;14(1);6-16	一般に、乾燥人血漿の場合、肝炎発生頻度が高いことが注目されており、1944 (S19)年 Spurling、1947 (S22)年 Brightman、1949 (S24)年 Lehane、1953 (S28)年 Ward ら、および Murphy らにやその他の報告に示すとおりであると、肝炎ウイルスは乾燥人血漿中に活性のまま、しばしば含まれ、特に乾燥人血漿を用いた製剤は、多数の供血者の血漿をプールしたものであるだけに、その発生の頻度は当然に高いものと考えられると述べる。
5-12-7	1968 (S43)	U.F.Gruber(Switzerland) 著・内藤良一 訳 『失血とそのおぎない』 医学書院; 1968.	乾燥プール血漿による肝炎の発生は唯一単位の保存血漿が全ての血漿プールを汚染し得るからであり、肝炎罹患が無視できない数になることは既に以前より指摘されてきたことである。紫外線及び X 線照射のような全ての手段が肝炎ウイルスの破壊に失敗し、プール血漿中に強い抗体が存在することが危険を加えると証明された後、スイス赤十字は乾燥単一供血者血漿に切り替えたこと、肝炎の危険が全血の場合より小さくはないということは重大な欠点であることを記載。
5-12-8	1978 (S53)	Bove JR. Fibrinogen-is the benefit worth the risk?. <i>Transfusion</i> 1978; 18(2); 129-136	加熱処理不可能なプール製剤からの肝炎感染の危険性は高く、HBsAg 陰性 <sup>2</sup> ドナー血液のみの使用でも危険性はなくなることはないこと、少量のウイルスでもプール 4 サイズが大きければ肝炎感染の危険性も高くなると指摘。
5-12-9	1979 (S54)	P.M.Ness, H.A.Perkins. Cryoprecipitate as a reliable source of fibrinogen replacement. <i>the Journal of American Medical Association</i> 1979;241(16);1690-1691	商業的フィブリノゲン製剤の連邦承認取消しの主な理由として肝炎伝播の高度の危険性があり、この危険性は(1)大規模プールのドナー血漿を用いること(2)売血ドナーを使用していること(3)B 型肝炎表面抗原を低レベルまで排除するための高感度検査が成功していないこと(4)非 A 非 B 型肝炎を排除することが現在不可能であること(5)フィブリノゲン製剤が(肝炎ウイルスの不活化のために必要な) 60 度の加熱に耐え得ないことにより生じたと記載。

<sup>2</sup> Ag とは抗原のことであり HBsAg は HBs 抗原のことである。HBsAg 陰性とは体内に HBsAg が存在していないということであり、通常は B 型肝炎ウイルスに感染していないことを意味する。

文献番号	年	出所	内容
5-12-10	1980 (S55)	Arie J. Zuckerman 著・三代俊治, 赤羽賢浩 訳 『ウイルス肝炎』 文光堂; 1980.	プール血漿使用による肝炎感染の危険性について報告した論文を紹介。1939 (S14)年に、Findlay らが、見るからに健康なヒト血清でも、供血者すべての既往歴を調べてさらに特に伝染性肝炎の潜伏期と思われる、少なくとも1か月間の追跡調査をした上で確認されたものでなければ、プールして人のワクチン材料に用いるべきではないと述べていること、1943 (S18)年に Morgan と Williamson が、血漿もしくは凍結乾燥ヒト血清輸液後の黄疸を報告したことなどを記載し、肝炎ウイルスが輸血、あるいはプールしたり乾燥した血漿やヒト血液製剤で感染する危険性のあることが判明してきたの述べる。
5-12-11	1981 (S56)	Arie J. Zuckerman, Colin R. Howard 著・西岡久壽弥 訳 『肝炎とウイルス』 講談社; 1981	プールしたヒト血漿から血液成分を作成して治療に用いるようになった直後からウイルス肝炎を伝播する危険性の高いことが気付かれていたこと、血液製剤はかつて肝炎を引き起こすリスクによって分類されていたこともあり、新鮮血や、1人の供血者からの血漿は「平均的な危険」とされ、プールされた血漿やフィブリノゲン、抗血友病因子などは、「高度に危険」な製品とされていたことを記載。

ii) 当該血液製剤の不活化処理の違いによる肝炎感染の危険性について

この項目では、当該血液製剤（フィブリノゲン製剤、第Ⅸ因子複合体製剤）に対して行われた各々の不活化処理について、どの時点でどのような肝炎感染リスクについての報告が行われていたかを検証する。

① フィブリノゲン製剤に対する不活化処理についての肝炎感染の危険性について

フィブリノゲン製剤は、年代によって異なる肝炎ウイルス不活化方法によって製造されており、その違いによって肝炎感染の危険性も異なると考えられる。この項目では、各々の不活化処理による肝炎ウイルス不活化能について、どのような知見が報告されていたのか、また、各々の不活化処理を施されたフィブリノゲン製剤の投与により、どのような肝炎感染リスクが報告されていたのかを検証する。

以下の表に、フィブリノゲン製剤について行われていた不活化処理と、その処理が行われていた時期を示す。

図表 5- 13 フィブリノゲン製剤の不活化処理とその実施時期

不活化処理方法	実施時期
紫外線照射処理	1964 (S39)年 6月～ 1964 (S39)年もしくは1965 (S40)年
BPL 処理および紫外線照射処理併用	1964 (S39)年もしくは1965 (S40)年～ 1985 (S60)年 8月上旬
抗 HBs グロブリン添加処理および紫外線照射処理併用	1985 (S60)年 8月下旬～ 1987 (S62)年 2月
加熱乾燥処理	1987 (S62)年 4月～ 1994 (H6)年 6月

また、これらの不活化処理の肝炎ウイルス不活化能について報告された主な文献を以下に示す。

図表 5- 14 各種不活化法の危険性に関する主な報告

不活化処理法	文献番号	年	出所	内容
紫外線照射処理	5-14-1	1954 (S29)	楠井賢造（和歌山医科大学内科）「血清肝炎について」日本臨牀 1954; 12(10); 44-50	紫外線照射がウイルスを不活性化するに効果があると認められた時代もあったが、今日多数学者の研究では紫外線照射血漿からの血清肝炎発生率も相当高いので、結論としては、多少は効果があるという程度であると報告
	5-14-2	1958 (S33)	M.M.Strumia(USA) et al. The incidence of posttransfusion hepatitis. II. A 13-year survey including 2 years during which blood donors were screened by means of liver function studies. <i>American Journal of Clinical Pathology</i> 1958; 30(2); 133-142	過去 13 年の観察の間に、14,689 単位の血液あるいは血漿もしくはその両者の輸血により 44 人の肝炎患者が発生し、その発生率が 0.8%であったこと、血漿の紫外線照射は無効であり、プールサイズが大きくなれば肝炎の発生率が増加するようであることを述べる。

不活化 処理法	文献 番号	年	出所	内容
	5-14-3	1960 (S35)	市田文弘（京大ウイルス研究所予防治療部）,鈴木司郎「本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況」医学のあゆみ 1960;34(5); 245-250	紫外線、高エネルギー電子、Co よりのγ線等の放射線処理を施した血液製剤による血清肝炎の発生例の報告は多く、その効果は不明であると報告
	5-14-4	1963 (S38)	上野幸久（自衛隊中央病院内科）ほか「血清肝炎—特に発生率、転帰と予防対策について—」肝臓 1963;4(4);17-23	血清肝炎の予防対策の重要性が痛感されるが、今（1963年）まで試みられた各種の予防的措置はおおむね有効ではなく、保存血に対する紫外線照射は無効とされていると報告
	5-14-5	1963 (S38)	内藤良一（梶日本ブラッド・バンク）「乾燥人血漿について私のお詫び」日本産科婦人科学會雑誌 1963; 15(11); 1-4	米国では昭和 24 年ころ乾燥人血漿製品のすべてに紫外線照射処理を施すことにしたが、まもなくその効果が疑問視され、Strumia は、昭和 33 年上記処理法がほとんど無効であると評価したこと、昭和 25 年から昭和 26 年にかけての朝鮮戦争の際、米国陸軍で乾燥人血漿を大量に使用したところ、肝炎が発生したことから、欧米では乾燥人血漿がほとんど使用されなくなったことなどが記載
	5-14-6	1960 (S35)	小坂淳夫（岡山大学医学部第 1 内科）,山本繁「血清肝炎」肝臓 1960; 2(1); 26-37	Oliphant, Blanchard らは、2537 Å の紫外線照射が有効で、肝炎ウイルスを死滅せしめると言っているが、James, Barnett, Rosenthal はまったく無効であると言っていると述べる
	5-14-7	1965 (S40)	上野幸久「はじめに」「定義」「症例」『血清肝炎』診断と治療社; 1965.	現在（1965 年）のところ紫外線を血漿に照射しても、肝炎の予防には余り効果はないようであると報告
BPL 処理および紫 外線照射処理	5-14-8	1960 (S35)	小坂淳夫（岡山大学医学部第 1 内科）,山本繁「血清肝炎」肝臓 1960; 2(1); 26-37	γグロブリン使用、紫外線照射のほか、紫外線照射した保存血に BPL を混ぜるとウイルスを死滅させることが可能であるという報告があるが、いずれも現在のところ全面的な肯定がなされているとはいえないと報告
	5-14-9	1960 (S35)	市田文弘（京大ウイルス研究所予防治療部）,鈴木司郎「本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況」医学のあゆみ 1960; 34(5); 245-250	LoGrippe らが臨床的に 414 例について 1153 回の血漿輸血に際し、BPL を血漿 1l に対して 4g の割合に混じて、5 年の間に 1 例も血清肝炎の発生を見なかったと報告していることに触れ、しかし、BPL はウイルスの完全な不活化を来す濃度においては溶血現象が起こるため、専ら血漿の処理に用いられており、また最近一部にこの物質に発癌性があるとの意見があり、上記の期待に一つの暗影を投げかけていると述べる
	5-14-10	1963 (S38)	上野幸久（自衛隊中央病院内科）ほか「血清肝炎—特に発生率、転帰と予防対策について—」肝臓 1963;4(4);17-23	今（1963 年）試みられた各種の血清肝炎の予防的措置はおおむね有効ではなく、保存血に対する紫外線照射、あるいはさらに BPL を混ぜることは無効であるとされていると述べる
	5-14-11	1964 (S39)	岩田和夫（東京大学細菌学）「肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題点」内科 1964;14(1);6-16	LoGrippe らが血漿に約 0.4% の割合で BPL を添加することにより、161 例に使用して、肝炎の発生を全く見なかったという成績を発表し、わが国でも市田らが BPL の効果を追認し、副作用のないことを強調していることを紹介し、一方でアメリカでは、BPL の発癌性に対する懸念もあり、全面的に使用されるという段階には至っていないと報告
	5-14-12	1964 (S39)	Logrippe GA, Wolfram BR, Rupe CE. Human plasma treated with ultraviolet and propiolactone. Six-year clinical evaluation. JAMA 1964; 187; 722-726	BPL と紫外線照射を組み合わせて処理された血漿の投与を受けた 581 例のうち、6 ヶ月のフォローアップを行い得た症例 425 例において、肝炎発生は 1 例のみで、しかも血漿輸注に由来する肝炎であるとは考えられない肝炎であったと報告

不活化 処理法	文献 番号	年	出所	内容
	5-14-13	1966 (S41)	木本誠二 (東京大学医学部) 「血清肝炎の予防に関する研究」昭和41年度厚生省医療研究助成補助金『血清肝炎の予防に関する研究』1966. p.34	フィブリノゲン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
	5-14-14	1971 (S46)	Stephan W.(USA). Hepatitis-free and stable human serum for intravenous therapy. <i>Vox Sang.</i> 1971; 20(5); 442-457	ヒト血清を5℃に冷やし、血清100ml当たりBPLを0.3g添加したとこ後、5℃で1時間保存した血清を、20万例以上の患者に用いて、3年間の臨床評価をしたところ、肝炎を発生させた症例はなかったと記載。
	5-14-15	1980 (S55)	Prince AM et al. Evaluation of the effect of betapropiolactone/ultraviolet irradiation (bpl/uv) treatment of source plasma on hepatitis transmission by factor IX complex in chimpanzees. <i>Thrombosis Hemost.</i> 1980; 44(3); 138-142	BPL及び紫外線照射処理を施した血漿プール由来の第IX因子複合体製剤を8頭のチンパンジーに対し、体重1kg当たり25ユニットを接種して6ヶ月間B型肝炎血清マーカー、血清トランスアミナーゼ値および肝生検を行ったところ、B型肝炎ウイルスまたは非A非B型肝炎ウイルスの伝播の証拠は観察されなかったと述べる。
	5-14-16	1982 (S57)	吉沢浩司 ほか 「β-プロピオラクトンおよび紫外線照射によるNon A, Non B-1型肝炎ウイルスの不活化」 <i>肝臓</i> 1982; 23(4); 453	感染価を $10^3/ml$ 以上 $10^4/ml$ 以下と規定した非A非B型肝炎の感染材料に対し、紫外線照射(48 $\mu w/cm^2$ を10分間)とBPL処理(pH8.0の条件化で最終濃度が0.05%となるようにした後4℃で20分間振盪)の併用処理を及びBPL単独処理(pH8.0の条件化で最終濃度が0.05%となるようにした後、23℃で2時間振盪したものおよび4℃で20分間振盪したもの)をそれぞれチンパンジーに投与したところ、18週間の経過観察期間中、3頭のチンパンジーはいずれも生化学的にも、組織学的にも、肝炎感染成立が認められなかったと記載。
	5-14-17	1982 (S57)	Stephan W. Activity and storage stability of proteins in a hepatitis-free human serum preparation. <i>Arzneimittel-Forschung</i> 1982; 32(8); 802-806	BPL処理と紫外線照射処理併用がされた血清製剤(BPL濃度は、血清100ml当たり0.3mlのBPLまたは血漿100ml当たり0.25mlのBPL)であるBieskoについて、1967年から1980年までの間に約120万ユニットのBieskoが投与されたがBieskoの輸注によるものと明確に判定されるような肝炎例は報告されていないのに対し、BPL処理と紫外線照射併用の処理法の導入以前(1950年から1966年)の血清の投与後は46例の肝炎が報告されていると述べる
	5-14-18	1984 (S59)	Prince AM(USA), Stephan W, Brotman B. Inactivation of non-A, non-B virus infectivity by a beta propiolactone/ultraviolet irradiation treatment and aerosil adsorption procedure used for preparation of a stabilized human serum. <i>Vox Sang.</i> 1984; 46(2); 80-85	非A非B型肝炎ウイルスを含んでいることが判明している非処理のヒト血漿プール及び血清プールに対し、BPL処理、紫外線照射処理及びAerosil吸着法を施し、その血清及び血漿を2頭のチンパンジーに接種したところ、いずれにも接種33週間後に行った肝生検でも非A非B型肝炎と関連する変化はなかったと記載。

不活化 処理法	文献 番号	年	出所	内容
	5-14-19	1985 (S60)	Prince AM(USA) et al. Inactivation of the hutchinson strain of non-A, non-B hepatitis virus by combined use of beta-propiolactone and ultraviolet irradiation. <i>Journal of Medical Virology</i> 1985; 16(2); 119-125	非 A 非 B 型肝炎ウイルスを 3 万 CID/ml に調整した血漿に、血漿 100ml 当たり 0.25ml の BPL を加え、pH7.2 にしたものを 2 頭のチンパンジーに接種したところ、29 週間の調査期間には肝炎を発症しなかったと記載。
	5-14-20	1988 (S63)	Stephan W.(Germany), et al. Inactivation of the hutchinson strain of hepatitis non-A, non-B virus in intravenous immunoglobulin by beta-propiolactone. <i>Journal</i> <i>of Medical Virology</i> 1988; 26(3); 227-232	2 頭のチンパンジーに非 A 非 B 型肝炎ウイルスを 103.5 CID50/ml に調整した免疫グロブリン溶液に、100ml あたり 0.14ml の BPL を加え、23℃で 5 時間置き、pH8.0 に調整したものを 2 頭のチンパンジーに接種し 30 週間血清トランスアミナーゼ値を観察したところ、いずれも異常は出現しなかったと述べる。
	5-14-21	2002 (H14)	『命令書に対するご報告』 三菱ウェルファーマ株式会社	同じ BPL 処理といっても対象蛋白、蛋白濃度、添加する BPL 濃度、温度条件、pH 等種々のパラメーターでその不活化効果が大きく変化することが知られており、そのため、ミドリ十字の行っていた紫外線照射+BPL 処理は、一定の肝炎ウイルス不活化効果が期待されるものの、その程度は不明とせざるを得ないと報告
抗 HBs グロブ リン添 加処理 および 紫外線 照射処 理	5-14-22	1983 (S58)	Brummelhuis HG(Netherlands), et al. Contributions to the optimal use of human blood. IX. Elimination of hepatitis B transmission by (potentially) infectious plasma derivatives. <i>Vox Sang</i> 1983; 45(3); 205-216	濃縮凝固第Ⅷ因子製剤、プロトロンビン複合体、濃縮 CI エステラーゼ阻害剤、プラスミノゲン、アンチトロンビンⅢについて、抗 HBs グロブリンを添加した試験検体、添加しない対照検体、さらに抗 HBs グロブリンを添加した参照血漿をチンパンジーに投与したところ、対照検体または未処理の血漿を投与した 6 頭のチンパンジーではいずれも B 型肝炎に感染したが、試験検体または HBs グロブリンを添加した参照検体を投与された 5 頭のチンパンジーでは 1 年以上にわたってフォローされたが B 型肝炎感染の証拠は一つ証明されなかったと報告
	5-14-23	2002 (H14)	『命令書に対するご報告』 三菱ウェルファーマ株式会社	抗 HBs グロブリン添加処理の不活化能について、HBV に対しては妥当な手段であったが、HCV に対しては、抗 HBs グロブリンには抗 HCV 抗体も含まれていたと推定されるものの、それによる HCV 感染防止効果は不明であり、評価はできないと報告。
乾燥加 熱処理	5-14-24	1971 (S46)	G. Y. Rosenberg(Russia), et al. On the thermo-inactivation of botkin's hepatitis virus in dry fibrinogen and albumin preparations. <i>Bibl. Haemat</i> 1971; (38); 474-478	乾燥フィブリノゲン製剤やアルブミン製剤について完全な乾燥直後の 60℃10 時間加熱により、イヌ肝炎ウイルスや候補ウイルスの完全な不活化をもたらすことを示したと報告
	5-14-25	1985 (S60)	Colombo M, et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate. <i>The Lancet</i> 1985; 2(8445); 1-4	濃縮第Ⅷ因子製剤について、60℃72 時間加熱処理では完全に不活化されていないことを報告



不活化処理法	文献番号	年	出所	内容
	5-14-26	1985 (S60)	宮本誠二（化学及血清療法研究所）ほか「濃縮第Ⅷ因子製剤の加熱処理条件の検討」基礎と臨床 1985; 19(13); 289-296	濃縮第Ⅷ因子製剤について、60℃72時間の処理では肝炎ウイルスの不活化は不十分であること、65℃96時間の処理では十分な肝炎ウイルスの不活化が達せられている可能性が示唆されたこと、および65℃96時間に相当する不活化効果を得るには60℃では192時間程度の加熱が必要になることを報告
	5-14-27	1988 (S63)	堀之内寿人（宮崎医科大学第2内科）ほか「熱処理フィブリノーゲン製剤によると思われる非A非B型肝炎の1例」日本消化器病学会雑誌 1988; 85(8); 160	1987(S62)年4月の加熱フィブリノーゲン製剤単独投与の単独投与による非A非B型と思われる肝炎感染を報告し、熱処理した製剤といえども肝炎を起こす可能性があるため、適応範囲を厳密にする必要があると述べる。
	5-14-28	1989 (H1)	井上憲昭（長野県厚生連富士見高原病院）ほか「加熱処理フィブリノーゲン製剤（フィブリノーゲンHT（ミドリ））による非A非B型肝炎の5例」日本内科学会雑誌 1989; 78(5); 98	1987（昭和62）年9月から11月の間に5名全員（うち2名は輸血併用）が感染したことを報告し、現在行われている60℃96時間の加熱処理は肝炎予防には無効と考えられる旨を指摘。

注) 網掛け部分は、当該不活化処理を実際に実施していた、もしくは実施していたと考えられる時期に報告された論文である。

以下に、上記文献報告から考えられる各不活化処理の不活化処理能について考察する。

### 紫外線処理の危険性について

紫外線照射処理は、米国 NIH の文献にフィブリノーゲン製剤の製法について、「溶解フィブリノーゲンは 0.3%以上のβプロピオラクトンまたは人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」との記載があることや、米国カッター社製のフィブリノーゲン製剤が紫外線処理を施して製造されたことなどから、我が国でも導入されたと考えられる。しかしながら、先の図表に示した報告（文献 5-14-1~7）は、いずれもウイルス不活化効果を疑問視する報告およびウイルス不活化効果が小さいとする報告である。本処理法が実施された製剤が製造・販売される以前からこのような報告が国内でなされていたこと、特に旧ミドリ十字社の代表である内藤良一が紫外線照射処理の不活化能に否定的な見解を示したこと（文献 5-14-5）は特筆すべき事実であろう。

### BPL 処理および紫外線照射処理併用の危険性について

1980(S55)年に Prince ら（文献 5-14-15）、1982(S57)に吉沢らが報告（文献 5-14-16）しているように、肝炎ウイルス不活化効果を認める報告が見られる一方で、1963(S38)年の上野の報告（文献 5-14-10）など、効果を疑問視する文献も散見される。また、1964(S39)年岩田の報告（文献 5-14-11）などにみられるように、BPL の発癌性や溶血作用を問題視する文献も見られる。

不活化能を認める報告においても、BPL 濃度、追跡期間、不活化能の検査方法などは様々であり、一概に同様の不活化能を示しているとは言えない。

これらの文献を総合すると、ウイルス不活化効果については、ある程度の効果は期待できるが、三菱ウェルファーマ社の報告（文献 5-14-23）で「同じ BPL 処理といっても対象蛋白、蛋白濃度、添加

する BPL 濃度、温度条件、pH 等種々のパラメーターでその不活化効果が大きく変化することが知られており、そのため、ミドリ十字の行っていた紫外線照射+BPL 処理は、一定の肝炎ウイルス不活化効果が期待されるものの、その程度は不明とせざるを得ない」と記載されているように、条件によってもウイルスの不活化能が大きく異なることから、フィブリノゲン製剤に対して行われた BPL 処理のウイルス不活化能については、十分ではなかった可能性が高いと考えられる。

#### 抗 HBs グロブリン添加処理および紫外線照射処理併用の危険性について

この処理は、B 型肝炎ウイルスを不活化するための処理であり、B 型肝炎ウイルスの不活化には効果があると考えられる。しかしながら、この処理を行っていた当時および以前に同処理による非 A 非 B 型肝炎（C 型肝炎）ウイルス不活化能に関して報告された文献は見当たらない。

一般的には、B 型肝炎ウイルスを不活化するための処理である本処理が、非 A 非 B 型肝炎ウイルスに対しても不活化能を有すると考えられる根拠は少ないと考えられる。

#### 乾燥加熱処理について

乾燥加熱処理については、処理温度および時間による不活化能の違いが議論の中心となっている（文献 5-14-25,5-14-26 等）。また、各々の報告で不活化対象となっているウイルスも様々であり、各々のウイルスによって、最適な不活化条件が大きく異なっていることが上記報告から見て取れる。また、1985 (S60)年に宮本らは、「65°C96 時間に相当する不活化効果を得るには 60°Cでは 192 時間程度の加熱が必要になる」と報告しており（文献 5-14-26）、温度の違い等でウイルス不活化能は大きく異なることが伺える。

そのため、乾燥加熱処理によるウイルス不活化処理は、不活化の対象となるウイルスを決定した上で、それに対する不活化能様々な条件化で測定する必要があると考えられる。このことから C 型肝炎ウイルスが同定される 1988(S63)年以前は、非 A 非 B 型肝炎ウイルス（C 型肝炎ウイルス）を十分に不活化するための条件を見出すことは困難であったと考えられる。

## ② 第IX因子複合体製剤の投与による肝炎感染の危険性について

第IX因子複合体製剤については、以下に示すとおり、不活化処理が全く行われていない期間が存在した。そのため、先述した売血原料およびプール血漿に起因する肝炎感染の危険性が高い製剤であったと言える。これらの危険性については、不活化処理の未実施期間中および未実施期間以前から報告されていたことであるため、第IX因子複合体製剤に関しては、肝炎感染の危険性を認識できたと考えられる。

また、乾燥加熱処理を実施した加熱製剤が輸入・販売されるようになってからも不活化処理がなされていない非加熱製剤は流通し続けており、このことが肝炎の感染を拡大させたと考えられる。

**図表 5-15 第IX因子複合体製剤の不活化処理未実施期間**

第IX因子複合体製剤	不活化処理未実施時期間
クリスマシン	1976 (S51)年 12 月 (製造承認時) ~1985 (S60)年 11 月  (1985 (S60)年 12 月から乾燥加熱処理を施したクリスマシン-HT を輸入・販売)
PPSB・ニチャク	1972 (S47)年 4 月 (製造承認時) ~1986 (S61)年 10 月  (1986 (S61)年 11 月に乾燥加熱処理を施した PPSB-HT ニチャクの製造承認を取得)

厚生省による血液研究事業の昭和 54 (1979)年度研究報告集中の「血友病患者の肝炎に関する実態」(長尾大)においても、血液製剤による治療を受けることが多い血友病患者の肝炎発生頻度が高いことに触れ、クリーンな血液製剤の必要性が指摘されていることから、第IX因子複合体製剤による肝炎感染の危険性は認識できたと考えられる。

### iii) 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、当該血液製剤による肝炎感染について、各時点で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既に存在していた(文献5-16-1~6)。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(文献5-16-10~17等)、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30年代後半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事例を報告する文献が見られる(文献5-16-5,5-16-6等)。

図表 5-16 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
5-16-1	1957 (S32)	Graham JH(USA), Emerson CP, Anglem TJ. Postoperative hypofibrinogenemia: diffuse intravascular thrombosis after fibrinogen administration. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1957; 257(3):101-104	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。
5-16-2	1963 (S38)	百瀬和夫(東邦大学)ほか「正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症」産婦人科治療 1963; 7(4): 398-411	Fibrinogen 療法の副作用の項目に、Fibrinogen はプールされた大量の保存血液から作製され、その中に肝炎 virus を含む危険性が高いといわれている。Rettew(1957)は3例の肝炎(うち死亡1)を報告し、Paxson(1958)は61例中3例5%、Pritchard(1958)も727例中37例5%、死亡1という頻度をあげていることを記載。
5-16-3	1963 (S38)	Cronberg S(Sweden), Belfrage S, Nilsson IM. Fibrinogen-transmitted hepatitis. <i>The Lancet</i> 1963; 1(7288): 967-969	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
5-16-4	1963 (S38)	Medical Economics. Physicians' desk reference. Medical Economics inc; 1963.	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
5-16-5	1964 (S39)	福田保(順天堂大学)ほか「国際輸血学会議から」日本医事新報 1964; 2118: 29-33	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。
5-16-6	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 1964; 2120: 34-36	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は多く、17%という報告があることなどを記載。
5-16-7	1966 (S41)	木本誠二(東京大学医学部)「血清肝炎の予防に関する研究」昭和41年度厚生省医療研究助成補助金『血清肝炎の予防に関する研究』1966. p.34	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
5-16-8	1967 (S42)	二之宮景光 (東京大学輸血部) ほか 「輸血源よりみた血清肝炎発生に関する考察」 日本輸血学会雑誌 1967; 14(4・5・6); 184-185	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症例に肝炎の発生を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
5-16-9	1968 (S43)	二之宮景光 (東京大学胸部外科) ほか 「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 1968; 16(4・5); 119-121	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中で、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。
5-16-10	1970 (S45)	Kingdon HS.(USA). Hepatitis after Konyne. <i>Annals of Internal Medicine</i> 1970; 73(4); 656-657	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。
5-16-11	1971 (S46)	Sutton DM.(USA) et al. Intravascular coagulation in abruptio placentae. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 1971; 109(4); 604-614	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。
5-16-12	1971 (S46)	B. F. Boklan(USA). Factor IX concentrate and viral hepatitis. <i>Annals of Internal Medicine</i> 1971; 74(2); 298	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。
5-16-13	1971 (S46)	Hellerstein LJ(USA), Deykin D. Hepatitis after Konyne administration. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1971; 284(18); 1039-1040	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。
5-16-14	1972 (S47)	Oken MM(USA), Hootkin L, DeJager RL. Hepatitis after Konyne administration. <i>The American Journal of Digestive Diseases</i> 1972; 17(3); 271-274	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。
5-16-15	1972 (S47)	Faria R, Fiumara NJ.(USA). Hepatitis B associated with Konyne. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1972; 287(7); 358-359	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。

文献報告	年	出所	内容
5-16-16	1973 (S48)	AMA department of drugs. AMA drug evaluations 2nd ed. Publishing Sciences Group, inc; 1973;	第IX因子複合体（ヒト）は、急性ウイルス性肝炎を惹起することがあり、コーナインの場合肝炎の発現率はかなり高いことおよび、フィブリノゲンは急性ウイルス性肝炎を惹起することがあり、いくつかの研究で発現率は15~20%と言われていること、クリオプレシピテートが有効なフィブリノゲン給源として用いることができ、これにより肝炎の高リスクを伴うプール製剤の危険性を避けられることなどを記載している。
5-16-17	1974 (S49)	Barker LF, Hoofnagle JH. Transmission of viral hepatitis, type B, by plasma derivatives. <i>Dev Biol Stand</i> 1974; 27:178-188	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、その使用を臨床上決定する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
5-16-18	1975 (S50)	J. Craske et al. An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor-VIII concentrate. <i>The Lancet</i> 1975; 2(7927); 221-3	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。
5-16-19	1976 (S51)	Hoofnagle JH.(USA) et al. The prevalence of hepatitis B surface antigen in commercially prepared plasma products. <i>The Journal of Laboratory and Clinical Medicine</i> 1976; 88(1); 102-113	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ゲンに、感染症を示すことが繰り返し証明されていることから、フィブリノゲンの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。
5-16-20	1978 (S53)	吉利和 訳 『ハリソン内科書 第8版』 廣川書店; 1978.	正常血漿中のフィブリノゲン値は、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がことが記載されている。 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。

文献報告	年	出所	内容
5-16-21	1979 (S54)	安田純一（国立予防衛生研究所）『血液製剤』近代出版；1979.	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。 さらにフィブリノゲンの副作用の項目では、フィブリノ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ため、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ピテート（または乾燥抗血友病人グロブリン）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と述べる。
5-16-22	1980 (S55)	赤羽賢浩（東京都臨床医学総合研究所肝炎部門研究部）ほか「チンパンジーを用いたヒト Non-A, Non-B 型肝炎の感染実験 -血漿分画製剤 (Fibrinogen) による継代感染実験-」肝臓 1980; 21(1); 78	ヒトに非A非B型肝炎を起こすという臨床的事実が確認されているロットのフィブリノゲン製剤 10ml を静脈内に接種して経過を観察し、その第1代感染チンパンジーの血清を第2代チンパンジーに静脈注射して経過を観察し、第2代感染チンパンジーの血清を第3代チンパンジーに静脈注射して経過を観察したところ、いずれも非A非B型肝炎発症を確認したことを記載。
5-16-23	1980 (S55)	麦島秀雄（静岡県立こども病院血液腫瘍科），上瀬英彦，三間屋純一「血友病患児におけるB型患者について -自験例を中心に-」小児科 1980; 21(11); 1361-1368	HBV感染率について18歳未満の血友病患者を対象にした調査では87%で、長尾らの84%、Speroらの98%とほぼ同率で、成人とほとんど差はなかったことを記載し、今後肝炎が大きな問題になるであろうことは多くの報告者が指摘していること、我が国では欧米に比べこの問題の解決に対する姿勢が消極的で、現状では回避できない副作用として片付けられる嫌いがあることを述べる。
5-16-24	1980 (S55)	Arie J. Zuckerman 著・三代俊治，赤羽賢浩 訳『ウイルス肝炎』文光堂；1980	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。
5-16-25	1981 (S56)	麦島秀雄（日本大学板橋病院小児科），上瀬英彦，三間屋純一「PlasmapheresisとHemoperfusionにより救命し得た血友病BのHBウイルスによる劇症肝炎例」臨床血液 1981; 22(10); 1628-1630	第IX因子製剤を投与した後、HBVによる劇症肝炎で昏睡に陥った血友病B患者を救命できた症例が記載されており、最近では、高単位第VIII因子、第IX因子製剤の開発により血友病患者の止血管理は一層容易になりつつあるが、その反面、副作用の一つとして肝炎の問題が大きくクローズアップされていることを記載。

文献報告	年	出所	内容
5-16-26	1981 (S56)	Arie J. Zuckerman, Colin R. Howard 著・西岡久壽弥 訳『肝炎とウイルス』講談社; 1981.	非A非B型肝炎ウイルス潜在の可能性から、フィブリノゲン、第Ⅷ因子及び第Ⅸ因子はなお肝炎発症の高度の危険性を有する製剤と考えるべきであること、非A非B型肝炎ウイルスのスクリーニングが可能になるまで、生命の危険のある患者に対し、濃縮された血液製剤を使用することは制限すべきであることを記載
5-16-27	1982 (S57)	出口克己(三重大学第2内科)ほか「血友病における補充療法の副作用」日本血液学会雑誌 1982; 45(5); 80-91	著者らの経験した肝炎発生について、多供血者プール血漿からのF・Ⅳ製剤を使用開始した1978年には5例(血友病B3例)、1979年には3例(血友病B2例)に認められ、この2年間に集中したことを記載し、この成績は、単一供血者からの抗血友病製剤を使用していた頃に比べると、多供血者のプール血漿からの製剤使用後にその発生頻度が増加しており、この傾向がとくにF・Ⅳ製剤で強いとする報告と一致すると述べる。
5-16-28	1982 (S57)	Gerety RJ(USA), Aronson DL. Plasma derivatives and viral hepatitis. <i>Transfusion</i> 1982; 22(5); 347-351	ウイルス性肝炎は、血漿由来製剤の静脈内持続注入後に現われる最も重要な副作用のひとつであること、高リスク製剤であるフィブリノゲン、抗血友病因子(第Ⅷ因子濃縮製剤、AHF)及び第Ⅸ因子製剤(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ複合体)について、心臓手術を受けこれらの製品の投与を受けた8例の患者全てにNon-A、non-B型肝炎が現れたのに対し、145例の対照ではこれが現れたのは4例であったことなどを記載。
5-16-29	1983 (S58)	池ノ上克(鹿児島市立病院周産期医療センター), 鮫島浩「母体の出血傾向出現例に対する治療」周産期医学 1983; 13(4); 525-529	産科DICの補充療法として従来しばしば用いられてきたfibrinogen製剤は、血清肝炎を起こす危険性が高いことから最近では避ける傾向にあると記載。
5-16-30	1983 (S58)	吉原なみ子(国立予防衛生研究所血液製剤部)「供血者の選択に必要な検査」 <i>Medical Technology</i> 1983; 11(7)臨時増刊; 592-601	直近3年間の非A非B型肝炎発症率の上昇の原因の一つに、平均輸血量とくに血液成分輸血(血液成分製剤)の増加があると思われること、加熱人血漿蛋白及びアルブミンは輸血後肝炎の原因になりにくいのが、血漿、特にグロブリン製剤、フィブリノゲン、凝固性剤などは輸血後肝炎と大いに関連があり、これらの製剤の使用量急増は、非A非B型肝炎の増加の一端を担っているかもしれないと記載。
5-16-31	1983 (S58)	清水勝(東京都立駒込病院輸血科)「血液凝固異常と輸血」 <i>医学と薬学</i> 1983; 9(1); 149-158	アメリカでは肝炎発症の危険性が高いことおよびフィブリノゲン製剤のみを投与する適応症例が先天性のフィブリノゲン異常症や欠乏症を除いてありうるかという問題提起もあり、最近では製造が中止されていること、凝固第Ⅳ因子複合体については、プール血漿から作られるため、肝炎発症の危険性が非常に高いことを記載。
5-16-32	1984 (S59)	横井泰(東京大学胸部外科)ほか「凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1984; 30(5); 370-371	東大胸部外科教室において、濃縮凝固因子製剤の投与を試みた結果、肝機能障害例の多発をみたことから、その追跡調査を行った報告であり、肝炎発生率は、凝固因子製剤と輸血併用の場合57%、凝固因子製剤のみの利用の場合33%、輸血のみの場合2%であったこと、凝固因子製剤別の肝炎発生率は、フィブリノゲン製剤57%、クリスマシン82%、AHF(乾燥抗血友病人グロブリン)88%、クリオブリン60%、コンコエイト40%となったが2剤以上併用した症例が多いため、ある凝固因子製剤の肝炎発生率の高さは併用されることの多かった他剤による可能性があることを記載した上で、凝固因子製剤投与における肝炎発生率は驚くべき高さであり、以降教室では凝固因子製剤投与に関してきわめて慎重に対処することとしていると述べる。



文献報告	年	出所	内容
5-16-33	1985 (S60)	C.M.Mannucci et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate. <i>The Lancet</i> 1985; 2(8445); 1-4	乾燥加熱処理をした第Ⅷ因子製剤を投与した13例のうち、11例が非A非B型肝炎に感染したことを記載し、同製剤を投与されたチンパンジーが非A非B型肝炎を発症しなかったことから、チンパンジーへの接種実験が人での感染性を全て再現するものではないことを示した。
5-16-34	1988 (S63)	堀之内寿人(宮崎医科大学第2内科)ほか「熱処理フィブリノーゲン製剤によると思われる非A非B型肝炎の1例」日本消化器病学会雑誌 1988; 85(8); 160	1987(S62)年4月の加熱フィブリノーゲン製剤単独投与の単独投与による非A非B型と思われる肝炎感染を報告し、熱処理した製剤といえども肝炎を起こす可能性があるため、適応範囲を厳密にする必要があると述べる。
5-16-35	1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky. Coagulation defects in pregnancy. In: SA Turnbull, G Chamberlain, editors. <i>Obstetrics</i> ; Churchill Livingstone; 1989.	プールした血液から調整した濃縮フィブリノーゲンは、肝炎及びAIDS感染のリスクがより高いほか、血管内凝固を悪化させるとの見解もあると記載。
5-16-36	1989 (H1)	井上憲昭(長野県厚生連富士見高原病院)ほか「加熱処理フィブリノーゲン製剤(フィブリノーゲンHT(ミドリ))による非A非B型肝炎の5例」日本内科学会雑誌 1989; 78(5); 98	1987(昭和62)年9月から11月の間に5名全員(うち2名は輸血併用)が感染したことを報告し、現在行われている60°C96時間の加熱処理は肝炎予防には無効と考えられる旨を指摘。
5-16-37	1989 (H1)	R.Y.Dott et al. Screening for hepatitis infectivity among blood donors. A model for blood safety?. <i>Arch Pathol Lab Med.</i> 1989; 113(3); 227-231	血液および血液製剤の安全性は、安全なドナーの選択、実験室レベルでの安全性試験、製剤の取り扱いという3つの関連した項目によって決まること、これらの項目に注意することで、輸血後肝炎の発生を過去2年間に比べて50%減少させることができていることを記載。
5-16-38	1990 (H2)	大久保進(関西医科大学付属病院輸血部)ほか「血友病患者ならびに人血漿分画製剤におけるC型肝炎ウイルス(HCV)抗体の検討」日本輸血学会雑誌 1990; 36(4); 524-527	関西医科大学付属病院の第1内科で診療している血友病患者38例(血友病A33例、血友病B5例)の血漿又は血清を対象として抗HCV抗体検査をしたところ、抗HCV抗体陽性率は、血友病A患者では33例中28例(84.8%)、血友病Bでは5例中5例(100%)だったことを記載し、輸血よりも、多人数分の血漿を原料とする濃縮凝固因子製剤がHCVの感染源として考えられると述べる
5-16-39	1993 (H5)	泉信一(旭川医科大学第3内科)ほか「C型慢性肝炎経過中に急性肝不全症状を呈したAcute on chronicの一例」日本消化器病学会雑誌 1993; 90(臨時増刊); 336	フィブリノーゲン製剤の単独投与により、その1か月後から肝機能障害異常が出現し、以後、C型慢性活動性肝炎と診断されたことを報告。
5-16-40	2003 (H15)	長谷川泉(名古屋市立大学)ほか「血液Fibrinogen製剤によるHCV感染の検討」肝臓 2003; 44(2); 169, A430	1986~1987年に製造されたフィブリノーゲン製剤中にHCVの混入が確認され、過熱製剤中にもHCVが確認されたこと、それらのフィブリノーゲン製剤中にHCV 1a, 1b, 2bのそれぞれ複数のcloneが確認されたこと、特定のフィブリノーゲン製剤を投与された4人のHCV遺伝子解析を行ったところ、3人がフィブリノーゲン製剤中のHCV cloneの遺伝子配列(1a)と高い相同性が認められ、フィブリノーゲン製剤によるHCV感染が強く示唆されたことおよび生体内でHCV 1a cloneのみが持続感染していた機序はgenotype-specific RTD-PCRからウイルス量の違いによることが示唆されたことなどを記載。

文献報告	年	出所	内容
5-16-41	2007 (H19)	H.Yasunaga. Risk of authoritarianism:fiburinogen-transmitted hepatitis C in Japan. <i>The Lancet</i> 2007; 370; 2063-2067	日本は、FDA が肝炎の危険性のため fibrinogen の使用を禁じた 1977 年以降 1988 年まで同製剤特に産科出血に対して、効果の検証が不十分なまま使用し続けた。1997 年の教科書にも日本の産科学の権威によってその使用の推奨が記載されていた。およそ 1 万人の C 型肝炎がこれによって惹起されたことは、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。方針決定者達は現存の方針を最も新しい evidence に継続的にあわせる努力をすべきである。

### (3) 行政、企業、医療関係者などの対応整理

この項目では、最新知見の認識および伝達状況等についての各主体の対応を整理、検証する。具体的には、いつ、どのような最新知見を入手したのか、また入手した最新知見に対してどのように対応したのかについて、行政（厚生省）、企業、医療現場の3者について整理、検証を行う。

#### 1) 行政の認識および対応について

本項目では、慢性肝炎の予後の重篤性および当該血液製剤による肝炎感染の危険性について、いつ、どのような最新知見を入手したのか、またそれに対してどのような対応を取ったのかについて整理する。最新知見入手方法として、主に厚生労働科学研究費補助金による研究の成果と企業等からの副作用報告の2点に着目し、本項目ではこの2点について検証を行う。

##### i) 厚生労働科学研究費による研究について

本検証では、肝炎の予後の重篤性についておよび血液製剤による肝炎感染について、厚生労働科学研究費を用いてどのような研究がなされてきたのか、また、それらの研究成果がどのように行政施策に利用されてきたのかを検証する。

#### ① 厚生労働科学研究費補助金による研究の概要

厚生労働省のホームページでは厚生労働科学研究費の概要について、以下のように記載されている。「少子高齢化の進展、疾病構造の変化、国民を取り巻く社会環境の変化、国民のニーズの多様化・高度化などに的確に対応した公正労働行政が求められています。行政施策は、適切妥当な化学的根拠に立脚する必要があります。そのためには、厚生労働所所管の国立試験研究機関等で研究を行うのみならず、産官学の各分野が協力して新しい知見を生み出す必要があります。厚生労働科学は、このような目的の為に行われる厚生労働省の研究を総称しています。現在の研究補助の萌芽は、昭和26年度に創設された公正科学研究費補助金制度です。それが漸次拡大され、昭和59年度からは対がん10ヵ年総合戦略が始まるなど、平成7年度以降は国全体の科学技術基本計画に基づき、大幅な拡大が見られています。平成18年度には、428億円の研究費により17事業で1,400近くの研究をサポートしています。」

現在、厚生労働科学研究費事業は、行政施策研究、厚生科学基盤研究、疾病・障害対策研究、健康安全確保総合研究の4分野17事業から構成されている。原則として公募により研究課題及び研究班を募集し、評価委員会の評価を経て採択が決定される。採択された研究は終了時に研究報告書を提出する。提出された研究報告書は国立保健医療科学院のホームページ上で公開される。（ホームページ上でデータベース化されている研究は平成11年度以降の研究である。ただし、研究抄録については一部平成9年度から、研究報告書本文については一部平成10年度から収載されている。）

#### ② 厚生労働科学研究費補助金による肝炎の予後及び血液製剤による肝炎感染に関する研究

肝炎の予後ならびに血液製剤による肝炎感染の研究についても厚生労働科学研究費補助金（旧厚生科学研究費補助金）によるものがある。本項目では、これらの事柄について研究が厚生労働科学研究費補助金によって行われるに至った経緯およびその代表的な研究成果をまとめる。

厚生労働科学研究費補助金によって肝炎に関する研究を行った主な研究班としては、1963(S38)年

に厚生省による「血清肝炎の予防に関する研究班」が設置された。この研究班の発足経緯としては、輸血後肝炎の頻度が高いことや輸血後肝炎の慢性肝炎への移行率が高いことなどが学会で注目され、文献発表等が多く行われていた結果だと考えられる。

また、1972 (S47)年には、血清肝炎の予防に関する研究班および科学技術庁の血清肝炎の特別研究を引き継ぐ形で、「特定疾患：難治性の肝炎調査研究班」が発足した。

さらに、A型肝炎およびB型肝炎の病態解明により、A型でもB型でもない非A非B型肝炎が注目されるようになり、1976 (S51)年に難治性の肝炎調査研究班に「非A非B型肝炎分科会」が設置された。

肝炎の病態および予後の重篤性に関しては、主にこれらの研究班により研究がなされ、研究成果として、1969 (S44)年には血清肝炎が遷延化すれば、慢性肝炎を経て肝硬変に進展するものがあると述べられており、また、1977 (S52)には非A非B型肝炎には慢性化する例が少なからず認められ、難治性の肝炎に占める割合が多いということが述べられている。これらの研究成果および、血液製剤による肝炎感染の可能性が医師の間では半ば常識的に認知されていたこと、および(2)-2)-ii)で述べたように、厚生省血液研究事業において1908 (S55)に長尾が血液製剤による治療を受けた血友病患者の肝炎発生頻度が高いことなどを述べ、クリーンな血液製剤の必要性を指摘していることから考えても、厚生労働科学研究費補助金による研究成果として、血清肝炎が慢性肝炎を経て肝硬変に進展することや非A非B型肝炎の難治性肝炎に占める割合が高いこと、血液製剤による治療により肝炎発生頻度が高いことなどが知見として得られていたことが分かる。

### ③ 厚生労働科学研究費補助金による研究の活用

上記のとおり、昭和50年代(1975~)には、血清肝炎が慢性化し肝硬変に進展する場合があること、非A非B型肝炎の難治性の肝炎に占める割合が高いこと、および血液製剤による治療によって肝炎に感染する可能性があることは、いずれも厚生労働科学研究費補助金による研究成果としても得られていた。(最も、慢性肝炎の予後が重篤であるということが科学的に解明されたのは、(2)-1)で述べたとおりC型肝炎ウイルスが同定された1988 (S63)年以降であると考えられる。ただし、慢性肝炎について予後不良とも言い切れず、一方で予後良好というわけでもないという、いわばグレーの状況であったことは当時の知見においても明らかであると考えられる。)しかしながら、それらの知見が医療現場においては十分に認識されておらず、フィブリノゲン製剤の使用はその後も続き、その結果多くのC型肝炎感染を引き起こした。このことから考えるに、当時、厚生労働科学研究費補助金による研究成果が十分に周知・伝達されていたとは言いがたく、研究成果の活用という面で大いに問題があったと考えられる。

先述したとおり、現在は厚生労働科学研究費補助金による研究は研究報告書としてまとめられ、国立保健医療科学院にのホームページ上で公開されており、これらの研究については、研究の成果・内容の中間評価、事後評価等の評価がなされている。また、研究成果の施策への反映状況等についての検討は、厚生労働省科学技術部会で行われており、平成17年度より、行政効果報告のWEB登録が施行され、研究終了課題の主任研究者に研究終了年度から3年間にわたりデータの更新を依頼することで、論文および学会発表の内容・回数や、行政観点からの成果、ガイドライン等の開発・審議会等で参考にされた日時等を経時的に更新できる仕組みを構築している。これらの制度により、単に学術的な研究成果のみの評価ではなく、政策的・社会的な影響についても評価する試みがなされている。

しかしながら、社会への周知・伝達という観点においては現在においてもまだホームページ上での掲載という程度であり、厚生労働省の取り組みは不十分な点が多く、改善すべき点が多い。

また、濱野らの報告<sup>3</sup>によれば、厚生労働科学研究費補助金による研究の成果についての新聞記事掲載件数は2003(H15)年に比べて1994(H6)年は半数であったことが記載されており、現状においても研究成果の伝達・共有が不十分であるのだから、現状よりも新聞記事掲載の少ない過去においては、研究成果の有効活用という面において不十分であったことは言うまでもない。

今後、厚生労働科学研究費補助金による研究成果の社会への伝達という面において、厚生労働省の主体的な取組が強く求められる。

---

<sup>3</sup> 濱野強, 河野稔明, 小山秀夫「厚生労働科学研究費補助金による研究成果についての新聞報道調査」保健医療科学 2004; 53(4); 286-293

## ii) 当該血液製剤による肝炎感染情報の把握と対応

本項目では、当該血液製剤承認後、実際の患者への使用により発生した肝炎感染情報を行政がいつ把握したのか、また肝炎感染情報を入手した後にどのような対応を取ったのかについて検証する。

詳細については検証3に記載されているため、本項目ではその概要を示す。

当該血液製剤による肝炎感染に関して、厚生省が最初に情報を得たのは1987(S62)年の青森のフィブリノゲン製剤による集団肝炎感染事件の際であり、青森県三沢市のA医院より、フィブリノゲン製剤投与により肝炎が発生した旨の報告を受けた。

その後、厚生省は4月8日に旧ミドリ十字に事情説明を求め、翌9日、ミドリ十字に対し、肝炎発症患者の現状調査および疑いのあるロットの全国調査・報告を指示。4月15日には、非加熱フィブリノゲン製剤を自主回収させること、および早期に加熱製剤へ切り替えさせることで被害の拡大を防ぐ方針を策定した。

厚生省による上記指示を受け、旧ミドリ十字は5月8日から7月14日にかけて、4回にわたり非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告を実施。5月26日に行われた血液製剤評価委員会は、当該報告を踏まえ、肝炎へのフィブリノゲン-ミドリの関与が否定できないとの検討結果をくださるとともに、加熱製剤販売時には関係情報の医療機関への提供による注意喚起、及び納入医療機関及び投与患者の追跡調査を行うよう要求した。厚生省はこの評価委員会の結論を受け、旧ミドリ十字に対し、発売後の肝炎発生について継続的に追跡調査（月1回以上医療機関を訪問し、使用患者に当たっては継続6ヶ月間）を実施し報告することを指示した。

厚生省の指示により、同年6月11日の加熱フィブリノゲン製剤の販売開始以後、旧ミドリ十字は患者に対する追跡調査結果を実施。厚生省は11月5日に加熱フィブリノゲン製剤による3例の肝炎発症の報告を受け、翌1988(S63)年4月5日には8例（前報告における3例含む）、5月6日には17例（前報告における8例含む）の肝炎発症の報告を受けた。

この報告を受け、5月12日に行われた血液製剤評価調査会はフィブリノゲンHT-ミドリについて審議を行い、翌13日、厚生省は旧ミドリ十字に対し、①肝炎感染例の数例はフィブリノゲンHT-ミドリが原因と考えられること、②使用例全例の追跡調査が必要等の審議結果を伝達した。

そして、青森集団肝炎感染事件の報告を受けてから1年以上経過した6月2日、厚生省はミドリ十字に対し、加熱フィブリノゲン製剤の添付文書改訂と緊急安全性情報配布を指示した。これを受け、6月6日、旧ミドリ十字は全納入医療機関に対し、緊急安全性情報と謹告の配布を開始し、6月23日に緊急安全性情報の配布が完了した。

経緯の概要を以下に整理する。

図表 5-17 フィブリノゲン製剤による肝炎発生後の厚生省の対応

年	月日	当該医薬品の製造承認
1987 (S62)	1月	(青森県三沢市の産婦人科医院、厚生省へ副作用報告) ※医院側の記録なし 厚生省薬務局安全課、青森県三沢市の産婦人科医院から、非加熱フィブリノゲン製剤投与8例中7例に肝炎発症との電話連絡を受ける(のち、全例発症との報告)
	3月24日	青森県三沢市の産婦人科医院、厚生省へ副作用報告 ※元資料確認中
	4月7日	厚生省薬務局安全課、生物製剤課、旧ミドリ十字にフィブリノゲンの副作用について問合せ 青森県下でフィブリノゲンによる副作用が出ているとの情報に関し、旧ミドリ十字に説明を求める。

年	月日	当該医薬品の製造承認
	4月8日	<p>旧ミドリ十字、厚生省薬務局安全課に説明。厚生省は早急な調査・報告を行うよう指導。 旧ミドリ十字は、厚生省薬務局安全課に以下を報告。 ①副作用の発生状況について調査中であり、内容判明次第副作用報告を提出すること、 ②疑わしい8ロットについて全国の副作用発症状況を調査中であり、調査後報告まで2週間が必要であること、 ③使用上の注意に肝炎について記載しており過去に問題になったケースはないこと それに対し、厚生省は早急に調査を実施し、報告するよう指導を実施。</p> <p>旧ミドリ十字、薬務局生物製剤課に説明。 旧ミドリ十字は、厚生省薬務局生物製剤課に、上記と同様の説明を実施。厚生省は、医師からの副作用報告の提示を要求。</p>
	4月9日	<p>厚生省、旧ミドリ十字に対し、当面の対応を指示 厚生省薬務局監視指導課、安全課、生物製剤課、旧ミドリ十字に対し、以下の指示を実施 ①肝炎発症患者の現状調査。特に肝炎の型に関する早急の調査 ②疑いのあるロットの全国調査の結果の逐次報告 ③青森県下の今回の件に関連のある4人の医師のコメントの入手・報告 ④加熱製剤のサンプルの提供方法の提示 ⑤マスコミの動きに十分注意する</p>
	4月15日	<p>青森県三沢市A医院、厚生省に対し医薬品副作用報告書を提出 1986(S61)年9月以降にフィブリノゲン製剤を投与した8例全例において肝炎が発症した旨の医薬品副作用報告書を提出。</p> <p>厚生省薬務局、非加熱フィブリノゲン製剤の取扱いにつき、①旧ミドリ十字による非加熱製剤の自主回収、加熱製剤承認までの治験品無償配布、②4月20日加熱製剤承認申請、同月30日承認等のスケジュールを検討。 「フィブリノゲン製剤については、AIDSウイルス及び肝炎ウイルスに対して完全な安全性が確保されているとは言い難く、又薬剤の特質から今後発生の可能性も100%否定し得ないことから早急に加熱製剤への切替を行う必要がある」として、以下の方針を検討。 1. 4月23日以降、非加熱製剤の自主回収開始 2. 加熱製剤の4月20日承認申請、4月30日承認 3. 自主回収から加熱製剤上市までの間の加熱製剤の治験用として無償供給 4. 承認後の検定に要する期間を最小限にするよう配慮(検定申請5月初め、上市6月初め) 5. 治験用サンプルの提供の必要性に関する文書提出指示と治験用サンプルの使用成績の報告指示</p>
	4月17日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、自主回収と加熱製剤治験用サンプルの提供方針の書類を提出 <sup>4</sup>
	4月18日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、非加熱フィブリノゲン製剤の自主回収迅速化を指示 <sup>5</sup>
	4月30日	<p>中央薬事審議会血液製剤調査会、加熱フィブリノゲン製剤の審議 厚生大臣、加熱フィブリノゲン製剤の製造承認 厚生省安全課と旧ミドリ十字、①血液製剤投与後の患者の不利益はやむをえないとの文献はないか、②現在の学問レベルでは原因究明・予知は無理との文献はないか等を協議</p>
	5月8日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告(第1回・累計57例) <sup>6</sup> ※調査対象は昭61年7月～昭62年4月投与例
	5月19日	同上第2回報告(累計65例) <sup>7</sup>

4 フィブリノゲン-ミドリの自主的回収およびフィブリノゲンHT-ミドリ治験用サンプルの提供について 株式会社ミドリ十字取締役社長 1987(S62)年4月17日(東京乙B13)

5 フィブリノゲン-ミドリの回収について 株式会社ミドリ十字営業本部長 1987(S62)年4月18日(東京乙B14)

6 フィブリノゲン-ミドリの事後報告について(第1回中間報告) 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年5月8日(東京乙B24)

7 フィブリノゲン-ミドリの事後報告について(第2回中間報告) 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年5月19日(東京乙B25)

年	月日	当該医薬品の製造承認
	5月26日	血液製剤評価委員会、肝炎へのフィブリノゲン-ミドリの関与が否定できないとの検討結果をくだすとともに、加熱製剤の取扱い方針を策定 <sup>8</sup>  1. 評価委員会検討結果 (1) 今回の調査報告によれば、フィブリノゲン-ミドリにより発症したものであろうと考えられる症例も見られる。 (2) 本剤による肝炎の発症は避けて通れない問題であり、必要止むを得ない場合に限って使用すべきである。 (3) 従って、安全性の観点から本剤の適応を明確にするための指導を行うとともに、使用上の注意を改訂する必要がある、併せてこれらの情報を提供し注意喚起すること。(本剤は既に自主回収済みである。) (4) 加熱製剤は非加熱製剤に比べ好ましいが、nonAnonB型肝炎については未解明の部分もあり、加熱製剤についても上記指導・措置を準用し、併せて情報の収集、提供に努める必要がある。 (5) なお、今回報道された事例については、肝炎発症要因のひとつである薬剤使用による感染、即ちフィブリノゲン-ミドリの関与を否定できない。  2. 加熱製剤に対する今後の取扱い方針 (1) 安全性の観点から適応を明確にするための行政指導を行う。 (2) 使用上の注意は最終結論までの間はその方向に沿ったものに改訂する。 (3) 関係の情報を医療機関に提供し注意喚起する。 (4) 納入医療機関に月1回以上訪問し、加熱製剤使用患者のフォローを行う。
	5月27日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、フィブリノゲン HT-ミドリの販売時の方針を報告 旧ミドリ十字は、フィブリノゲン HT-ミドリの販売に当たり、①「使用上の注意」について当局と共同で対処すること、②肝炎発症の可能性、及び必要患者以外には使用しない旨の添付文書へ記載すること、③使用患者に対する追跡調査(月1回以上医療機関を訪問し、使用患者は継続6ヶ月間)を行うこと、を厚生省に対して報告
	6月11日	旧ミドリ十字、厚生省の指示に基づき、各支店に対し、加熱フィブリノゲン製剤の市販後調査(投与患者の6か月間継続調査)を指示 <sup>9</sup>
	6月12日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告(第3回・累計71例) <sup>10</sup>
	6月25日	第50回血液用剤再評価調査会 乾燥人フィブリノゲンに関する調査報告書を了承 <sup>11</sup>
	7月14日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告(第4回・累計74例) <sup>12</sup> ※社内報告は112例であった <sup>13</sup>
	11月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症例3例を報告 <sup>14</sup>
1988 (S63)	4月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症例8例を報告 <sup>15</sup>
	5月6日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症調査報告(573例中17例) <sup>16</sup>

<sup>8</sup> 評価委員会検討結果 厚生省 1987(S62)年5月26日(東京乙 B28)

<sup>9</sup> フィブリノゲン HT-ミドリ使用症例の継続フォロー調査について 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年6月1日(東京乙 B31)

<sup>10</sup> フィブリノゲン-ミドリの事後報告について(第3回中間報告) 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年6月12日(東京乙 B26)

<sup>11</sup> (東京甲 B40、乙 B52)

<sup>12</sup> フィブリノゲン-ミドリの事後報告について(第4回中間報告) 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年7月14日(東京乙 B27)

<sup>13</sup> (東京甲 B17)

<sup>14</sup> フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告 株式会社ミドリ十字取締役社長 1987(S62)年11月5日(東京乙 B32)

<sup>15</sup> フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告 株式会社ミドリ十字取締役社長 1988(S63)年4月5日(東京乙 B33)

<sup>16</sup> フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告 株式会社ミドリ十字取締役社長 1988(S63)年5月6日(東京乙 B34)



年	月日	当該医薬品の製造承認
	5月12日	血液製剤評価委員会、上記調査報告に基づき対応方針を検討
	5月20日	<p><b>厚生省、旧ミドリ十字に対し、血液製剤評価調査会の審議結果を伝達<sup>17</sup></b></p> <p>厚生省は、血液製剤評価調査会の審議結果として以下を伝達。  ①肝炎感染例の数例はフィブリノゲン-HT ミドリが原因と考えられる。  ②使用例全例の追跡調査が必要。  ③加熱による医師の同製剤の肝炎感染リスクに対する見方の確認が必要。  ④NANB 肝炎発症情報の医師への伝達、およびその際の製品返却促進が必要。（「回収という手続きを取ると問題が大きくなると考えるので、安全性と有効性の問題から使用する医師が少なくなり自然に消滅するようなパターンが一番望ましい」）  ⑤調査会としては、DIC の治療におけるフィブリノゲンの使用は考えられないこと。  ⑥先天性低フィブリノゲン血症への使用は有意義であり、今後も提供を続ける必要がある。  ⑦日母の問題については厚生省から使用の適正について説明する。</p> <p>伝達の後、旧ミドリ十字より厚生省に対し、フィブリノゲン-HT ミドリの製造中止を正式に伝達。それに伴い、製造中止による使用者側の混乱防止策、肝炎発症患者への補償対策、安全な代替製剤の開発・提供方法とその可能時期、先天性低フィブリノゲン血症患者への対処、マスコミ・国会対応について双方で議論を実施。ただし結論は出ず、早期に再度話し合いを行うこととした。</p>
	5月23日	<b>厚生省薬務局生物製剤課、(財)日本母性保護医協会理事から意見聴取</b>
	5月24日	<b>厚生省薬務局生物製剤課、日本産科婦人科学会幹事長から意見聴取</b>
	6月2日	<p><b>厚生省薬務局安全課長、ミドリ十字に対し、加熱フィブリノゲン製剤の添付文書改訂と緊急安全性情報配布を指示<sup>18</sup></b></p> <p>添付文書には、冒頭に下記内容を赤字赤枠で追記することを指示。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 5px auto;"> <p>非 A 非 B 型肝炎が報告されているので、本剤の使用にあたっては、適応を十分に考慮すると共に、投与は必要最少限とし、十分な観察を行うこと。</p> </div>
	7月7日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、緊急安全性情報配布完了と在庫 6199 本中 2557 本回収(回収率 41.2%)等を報告

1987(S62)年の青森集団感染事件の発生時点において、厚生大臣は、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、製造承認内容の変更、販売の一時停止、回収等の命令を行うことが薬事法上認められていた。また、当該権限に関し、ドクターレターの配布や広報機関を利用した PR の指示といった具体内容も厚生省薬務局通知にて示されていた。

しかし、厚生省は非加熱フィブリノゲン製剤による肝炎集団感染発生の事実を認識した後、ミドリ十字に対しそれらの規制権限を行使することはなく、自主回収および加熱製剤への切替を指示したのみであった。

この点については、①承認取消しや緊急命令・回収命令等が企業に与える影響度を考慮し、それらの権限行使は、血液製剤評価委員会により肝炎発生と非加熱製剤の因果関係が明らかにされるまで待つ、②しかしその間の被害拡大を抑えるために自主回収を進めておく、という考え方に基づき採られたものと解釈することもできるが、既存資料からでは当時の意図まで把握することはできない。

ただし、薬務行政としては、国民の健康、そして自らの規制権限の影響度を考慮したうえで、このように薬害が懸念される事態が発生した際に、規制権限の展開ステップおよび発動条件を予め定めておくことは、迅速な対応、および国民・企業への透明性を確保するうえでも有用と考えられる。

17 フィブリノゲン-HT に起因する NA,NB 肝炎の事故報告に関する審議結果 株式会社ミドリ十字 1988(S63)年 5 月 20 日 (東京乙 B35)

18 フィブリノゲン HT:ミドリの肝炎調査報告添付文書の変更及び緊急安全性情報の配布について 厚生省薬務局安全課長 1988(S63)年 6 月 2 日 (東京乙 B36)

なお、今回の検証の過程において、厚生省が、青森集団感染事件が報道される前に、ミドリ十字に対しマスコミの動きに注意するよう指示をしていたこと、また社会問題化した後、血液製剤投与後の患者の不利益は止むを得ないことを示した文献や、現在の学問レベルでは原因究明・予知は無理との文献がないかをミドリ十字と協議していたことが明らかになった。

これは、問題が顕在化し自らの規制・監督の責を問われることを防ぐ動きと見られかねないものである。薬務行政には、薬害が懸念される事態が発生した際には、こういった対策ではなく、まず国民の健康・安全確保に必要な対策に尽力することが期待される。

加熱製剤への切替後、同製剤でも肝炎が発生した旨の報告を受け、1988(S63)年6月2日、厚生省はミドリ十字に対し、添付文書の改訂と緊急安全性情報の配布を指示した。

しかし、厚生省がミドリ十字から第一報を受けた1987(S62)年11月5日からは既に7ヶ月が経過していた。

この間の厚生省の動きを確認すると、11月5日に肝炎発症例の第一報(3症例)を受領した後、翌1988(S63)年4月5日に第二報(8症例)、5月6日に第三報(17症例)を受領し、5月12日の血液製剤評価委員会にて対応方針を検討したうえで、6月2日の緊急安全性情報配付指示へと至っていた。

ここで、第一報と第二報との間には5ヶ月間の空白が存在する。そしてその間、ミドリ十字では、11例の肝炎発症の社内報告が存在していたが厚生省へは3例のみ報告したと常務会で報告されており、また12月23日に新たに4例の肝炎発症がおきていたにも関わらず、厚生省には即座にその旨が報告されなかった。この点に関しては、一義的にはミドリ十字に責任があると考えられるが、同製剤による肝炎の危険性が認識されていたことを考慮すると、第一報が入った後、厚生省からミドリ十字に対し、報告の徹底をより強く指示することもできたものと考えられる。

薬害肝炎事件では、非加熱フィブリノゲン製剤はミドリ十字により自主回収され、加熱フィブリノゲン製剤も肝炎発生が明らかになった後、在庫回収が行われた。

そして、回収された製剤がミドリ十字により廃棄処分されていたために、後年、同製剤への肝炎ウイルス混入有無やウイルスの詳細に関する試験を行おうにも、製剤の発見自体が困難となってしまった。

このような事態を防止するためにも、なんらかの問題が発生し回収に至った医薬品については、薬務行政がその回収品を検査するとともに、その時点の知見では検査・判断できない場合には、後年検査できるよう企業に一定量を管理・保存させるといった取り組みも必要ではないかと考えられる。

## 2) 企業の認識および対応について

本項目では、企業がいつ、どのような最新知見を見出した、あるいは入手したのか、またそれらの知見に対してどのような対応を取ったのかについて整理を行う。ここでは特に、危険性の把握という観点から、ウイルスの不活化処理および市販後の肝炎発生の2点に着目する。

### i) ウイルス不活化処理に関するミドリ十字社の認識および対応

#### ① ウイルス不活化処理の変更時点における企業の認識

各ウイルス不活化処理の変更点において、企業がどのような経緯・認識で処理方法を変えたかを H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書より整理する<sup>19</sup>。なお、本節内の「アンケート調査」もしくは「聞き取り調査」は、当該報告書中に記載されている、1988 (S63) 年以前にミドリ十字に入社した社員を対象とした調査をさす。

### ア) 紫外線照射処理

#### 導入経緯

三菱ウェルファーマ社からの回答書にも明らかなように、紫外線照射が感染率の減少に寄与することはない。ウイルス不活化の目的で紫外線照射導入を導入する根拠となった情報や、検討の経緯・対象としたウイルス等に関する資料は残っていないが、下記2点の情報等が導入の際の参考となったことが想像される。

- ・ MINIMUM REQUIREMENTS: Dried Fibrinogen (Human) (2nd revision, NIH, October 1, 1954)
  - ・ 製法欄に「溶解フィブリノゲンは 0.3%以上のβプロピオラクトン又は人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」と記載されている。
- ・ 米国カッター社製のフィブリノゲン製剤の製法に関する情報
  - ・ フィブリノゲン-BBankが製造承認された 1964 (S39) 年当時にフィブリノゲン研究・製造に関与していた社員からの聞き取り調査において、当時の米国カッター社のフィブリノゲン製剤には紫外線照射が施されていたことを承知していた旨の発言があった<sup>20</sup>。

#### 設定根拠

処理条件（波長 2537Å の紫外線を 1 ジュール/ml 照射）の設定根拠に関する資料は残されていないが一般的に DNA を切断して滅菌に使用する波長である。

#### 実施状況

製造記録が残されている 1980 (S55) 年以降、1987 (S62) 年 4 月に非加熱製剤の製造を中止するまで、フィブリノゲン製剤には紫外線照射処理が行われている。また、製造記録が残っていない 1979 (S54) 年以前のフィブリノゲンの製造工程においても、当該医薬品事業者の調査結果から、

<sup>19</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

<sup>20</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18

紫外線照射処理されていたものと判断できる。

## イ) $\beta$ プロピオラクトン処理

### 導入経緯

$\beta$ プロピオラクトン処理導入の検討は、1965（S40）年5月19日付ミドリ十字社内の「技術研究指令第207号」によって開始されたと推察される。この技術研究指令では、 $\beta$ プロピオラクトン処理導入の目的について、「注射用フィブリノーゲンは世界的に、血清肝炎伝染源であるとの疑念をもたれている現状に鑑みて、現行の紫外線照射のほかにベータ・プロピオ・ラクトンの添加を試みたい」と述べられている。

また、同年11月11日付の調査記録（旧ミドリ十字の研究業績集）である「注射用フィブリノーゲンのB.P.L処理法の検討」には、「B.P.LがVirusの不活化に極めて効果的であるといわれてからLoGrippeには1954年以来数回に亘る報告があり、我国でも市田、鈴木等の報告（1963）があります。」と記されている。実際、これらの報告には、「BPL処理した血漿を輸血した場合、肝炎の発生が少ない」「BPLと紫外線照射を併用した血漿を430人に注射したが、全て肝炎の発生をみなかった」といった記載がある。

なお、1965（S40）年11月改訂の添付文書には、 $\beta$ プロピオラクトン処理を施していることが明記されている<sup>21</sup>。

### 設定根拠

不活化の指標としては、上記研究調査録では「現在のところ肝炎Virusの生死を確かめる方法がないので、B.P.Lの殺菌効果を検べる対照菌としてAero. Aerogenesを用いました。Aero. Aerogenesは米国NIHの紫外線照射基準において対照菌として定められている菌株で、…（後略）…」と述べられており、Aerobacter Aerogenesを用いている。

また、厚生労働大臣の報告命令（2002（H14）年6月18日）に対する三菱ウェルファーマ社からの回答書（2003（H15）年7月25日）では、次表のように、HCV代替モデルウイルスを指標に感染率が大きく減少するデータを示している<sup>22</sup>。数値が大きいほど不活化効果が大きく、数値が1大きくなるとウイルスの感染価が10分の1になることを示している（例：2.0は $10^2$ （=100）分の1である）。

ただし、HCV代替モデルウイルスであるBVDとSINは、UV+BPL処理の効果が大幅に異なるので、HCVに対する効果については現段階で明確でないと云わざるをえない。

<sup>21</sup> ただし、実際にどの製造ロットからBPL処理が施されたかを判断する資料はない。

<sup>22</sup> 『命令書（厚生労働省発医薬第0618053号）の1の（1）、（3）及び（4）に対するご報告』（2003（H15）年7月25日、三菱ウェルファーマ社）

図表 5- 18 ウイルス不活化処理の妥当性等に関する検証結果 ～ウイルス不活化法とその効果～

製法	製造時期	HIV-1	BHV	BVD	EMC	CPV	SIN
UV	1964(S39)年 ～1965(S40)年	≧4.6	0.0	0.0	0.0	0.0	(0.0) *1
UV+BPL	1965(S40)年 ～1985(S60)年	≧7.3	2.0	2.2 (約 1/160)	5.0	2.6	6.2 *1 (約 1/160 万)
UV+HBIG *2	1985(S60)年 ～1987(S62)年	(≧4.6)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0) *1
DH	1987(S62)年 ～1994(H6)年	≧6.5	1.5	1.8 (約 1/63)	≧5.9	0.0	3.8 *1 (約 1/6300)
DH+SD *3	1994(H6)年 ～現在	≧11.9	≧4.4	≧4.9 (約 1/8 万)	≧6.0	1.4	NE

注) UV：紫外線照射

\*1.：分画 I (エタノール分画) 工程の試験は実施せず

BPL：βプロピオラクトン処理

\*2.：抗 HBs グロブリン添加工程の試験は実施せず

HBIG：抗 HBs グロブリン添加

\*3.：今回の試験結果ではない

DH：乾燥加熱

( )：抗 HBs グロブリン添加工程は評価不能であるため参考値

SD：有機触媒／界面活性剤処理

NE：実施せず

≧：十分な不活化効果によりウイルス量が検出限界以下である

出所) 『命令書 (厚生労働省発医薬第 0618053 号) の 1 の (1)、(3) 及び (4) に対するご報告』(2003 (H15) 年 7 月 25 日)

### βプロピオラクトン処理に関する当時の認識

βプロピオラクトン処理と紫外線照射との併用効果について、当時のミドリ十字は「ウイルス不活化はパーフェクトと迄は行かないが、かなり有効であると云われている。」<sup>23</sup>と認識していた模様である。

### 実施状況

βプロピオラクトン処理が開始された時期は不明であるが、旧ミドリ十字では、1964 年 (昭和 39 年) ～1965 年 (昭和 40 年) に開始されたものと推測されている。その後、1985 年 (昭和 60

<sup>23</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(6)-7

年) 8月まで、本処理が行われていた。

#### ウ) 抗 HBs グロブリン添加処理

##### 導入経緯

抗 HBs グロブリン添加処理の導入は、βプロピオラクトンが 1985 (S60)年に入手不能となったことに起因している。入手不能になった理由として、当該医薬品事業者は社員に対するアンケート調査等から以下のように推測している。

- ・ 本品 (βプロピオラクトン) には発がん性があるので、供給メーカーが製造販売を中止したいと連絡してきた、あるいは製造販売を中止した。
- ・ ミドリ十字社にβプロピオラクトンを供給していた国内の会社の工場が、発がん性を理由にミドリ十字社向けに包装を小分けする作業を拒否した。ミドリ十字社も発がん性を考慮して使用を止めた。

なお H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書には、「βプロピオラクトンは、水溶液中で速やかに分解されて最終製剤には残留しないため、現在でも日米欧の一部メーカーの血液製剤やワクチン製造に使用されている。」と記載されている。

また、βプロピオラクトンが入手不能になった後、抗 HBs グロブリン添加処理を行うに至ったフィブリノゲン製剤に抗 HBs グロブリンを添加した理由あるいは根拠を示す直接的な資料は見当たらない。H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書では、「血液製剤中の抗 HBs 抗体価と B 型肝炎ウイルスの不活化」(1984 (S59) 年 1 月 7 日) というミドリ十字社の調査研究録が参考にされた可能性があるかと推察している。(上記調査研究録の要旨を以下の枠内に記す)

##### ミドリ十字社調査研究録の要旨 (1984 (S59) 年 1 月)

血漿分画に用いる原料血漿は RPHA あるいは RIA 法による HBs 抗原スクリーニングを受けているが、測定法の検出限度の問題から、調整された製剤は、肝炎感染の危険性が皆無であるとはいえない。当社の血漿分画製剤にはパストリゼーションあるいは、βプロピオラクトン処理と紫外線照射の併用処理が行われているが、コンコエイト、クリスマシンといった不安定な製剤に関しては不活化処理はとられていない。

先般、オランダ赤十字の Brummelhuis らが、HBs 陽性血漿から製造した血漿分画製剤に、抗 HBs グロブリンを終濃度で 0.4IU/ml となるように添加したところ、チンパンジーにおける B 型肝炎感染を抑制したとの報告を行った。この方法は不安定な第Ⅷ、第Ⅸ因子製剤に対して、魅力的な方法と考えられたため、当社製剤の現状を知るために、各種製剤の抗 HBs 抗体価の測定を行った。

その結果、コンコエイトで 0.45~1.80IU/ml、静注用免疫グロブリン製剤で 0.113~0.23IU/ml、フィブリノゲン及びトロンビンで 0.028IU/ml であり、クリスマシンからは検出されなかった。クリスマシンに抗 HBs グロブリンを添加する方法は、本剤のリスクを減らす上で良好な方法と考えられた。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書

これに加え、製薬企業内で実施されたアンケート調査では、「抗 HBs グロブリン添加を行った根拠を知っていた」と回答した 6 名が、いずれも B 型肝炎対策を目的としていると回答している。当

時のミドリ十字では、B型肝炎ウイルスを念頭に置いた不活化処理の検討を行っていたと考えられる。

### 抗HBsグロブリン添加処理に関する当時の認識

抗HBsグロブリン添加によるB型肝炎ウイルス防止効果については、Brummelhuisらの報告に基づきβプロピオラクトン処理に匹敵するB型肝炎防止効果を期待していたと推察されている<sup>24</sup>。

### 実施状況

抗HBsグロブリン添加は、1985（S60）年8月に開始され、1987（S62）年2月まで行われた。

#### エ) 乾燥加熱処理

### 導入経緯

紫外線照射等に比べて、特にHIVに対してより確実な不活化処理をおこなうことを目的として、Rouzioux<sup>25</sup>、Dietz<sup>26</sup>ら、Rosenberg<sup>27</sup>らの報告を根拠として乾燥加熱処理の検討を開始している。以下に検討の経緯を示す。

**図表 5- 19 ウイルス不活化処理の妥当性等に関する検証結果 ～ウイルス不活化法とその効果～**

時期	検討内容
1985（S60）年2月～1986（S61）年11月	各種モニターウイルスを用いて加熱処理条件の設定について検討
1985（S60）年4月	技術研究計画を発行し、正式に開発を開始
1986（S61）年11月	本加熱処理条件におけるAIDSウイルス不活化実験を実施
1986（S61）年3月～1987（S62）年3月	物理的・化学的性状分析
1986（S61）年5月～1987（S62）年3月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1986（S61）年6月～1987（S62）年2月	加速試験を実施
1987（S62）年1月～1987（S62）年3月	苛酷試験を実施
1986（S61）年6月～1987（S62）年2月	急性毒性試験の実施
1986（S61）年9月～1987（S62）年4月	亜急性毒性試験を実施
1986（S61）年7月～1986（S61）年10月	一般薬理試験を実施
1986（S61）年12月～	外科・救急領域にて臨床試験開始
1987（S62）年1月～	産婦人科領域にて臨床試験開始
1987（S62）年2月～1987（S62）年3月	薬理作用に関する試験を開始

なお、指標としたウイルスは以下の6つである。

- ・ Vesicular stomatitis virus (VSV)
- ・ Chikungunya virus (CHV)
- ・ Sindbis virus (SV)
- ・ Mumps virus (MV)
- ・ Herpes simplex virus (HSV)
- ・ Vaccinia virus (Va)

### 処理条件

<sup>24</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

<sup>25</sup> Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272,1985

<sup>26</sup> Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

<sup>27</sup> Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

人フィブリノゲンのウイルス不活化のための乾燥加熱処理法が検討され、処理条件が次のように設定された。

- ・安定剤 : フィブリノゲン 2%に対しシュークロース 3.2%添加
- ・加熱温度 : 60°C
- ・加熱時間 : 96 時間以上

### 実施状況

加熱処理による製剤は、1987 (S62) 年 3 月に最初のロットが製造され、1994 (H6) 年 6 月に最終のロットが製造されている。

### オ) SD 処理

#### 導入経緯

ニューヨーク血液センターが開発した、SD 処理が施された血液製剤では B 型及び C 型肝炎の発症が報告されていないとの情報を得て、SD 処理の導入を検討開始している。なお、指標としたウイルスは以下のとおりである。

- ・ Vesicular stomatitis virus (VSV)
- ・ Sindbis virus (SV)
- ・ Echo virus
- ・ Human Immunodeficiency Virus (HIV)

#### 条件設定

人フィブリノゲンのウイルス不活化のために SD 処理法を検討し、処理条件を次のように設定している。(■字はマスキングが施されていた箇所)

- Solvent : ■%リン酸トリ-n-ブチル (TNBP)
- Detergent : ■%ポリソルベート 80 (Tween80)
- 処理時間 : 6 時間
- 処理温度 : 30°C

### 実施状況

SD 処理による製剤は、1994 (H6) 年 9 月に最初のロットが製造されている。

### ② ウイルス不活化処理に関する企業の対応の問題点

1964 (S39) 年のフィブリノーゲン-BBank 製造承認時から実施されていた紫外線照射を始めとして、1965 (S40) 年頃からのβ-プロピオラクトン処理、1985 (S60) 年からの抗 HBs グロブリン添加処理、1987 (S62) 年からの加熱処理、1994 (H6) 年からの SD 処理が、ウイルス不活化処理として実施されている。しかし、SD 処理を除く不活化処理のうち、その不活化効果の有効性が明確になっているものはない。

不活化処理の効果については、厚生労働省医薬局が 2002 (H14) 年 7 月に、当時の三菱ウェルファーマ社に対してウイルス不活化効果の再検証に関する報告命令を発出している。翌 2003 (H15) 年 7 月に三菱ウェルファーマ社から提出された報告書によると、β-プロピオラクトン処理について



も、HCV のモデル代替ウイルスによって結果が大きく異なることが判明した。

フィブリノゲン製剤の原材料や製造工程の問題点を鑑みれば、効果のない（もしくは不明確）な不活化処理を用いていたことは、薬害被害拡大の原因の一つであったと言える。

## ii) 1985 (S60)年までの市販後の副作用情報の収集と対応

本項目では、肝炎の副作用報告が少なかった 1985 (S60)年以前のみドリ十字社の市販後の危険性情報の収集状況およびその対応について整理・検証する。

詳細については検証 4 に記載されているため、本項目ではその概要を示す。

### ① 副作用情報の収集

1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に肝炎発症例が 3 例報告されている。この時期の肝炎発症例に係る報告収集には、「アンケート回答ハガキによる情報収集」と「医薬情報担当者による情報収集」という 2 つの調査手法が用いられていた。

#### ア) アンケート回答ハガキによる情報収集

フィブリノゲン製剤 1 瓶ごとに「血清肝炎調査票」と題したアンケート回答ハガキが添付されていた<sup>28</sup>。当該医薬品の使用患者が肝炎を発症した際、医師にハガキ内の項目を記入してもらい、直接みドリ十字本社の担当部署（当時の医薬安全課）に郵送してもらう形式で、肝炎発症例に関する報告を受けていた。

このアンケート回答ハガキによる情報収集の実績は、導入直後からの記録が全て残っているわけではないため、総合的に整理することは難しい。しかし、たとえば 1968 (S43) 年 6 月改訂版の添付文書には、「フィブリノーゲン—みドリでは 1966 年 1 月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967 年 10 月終まで 22 カ月間に 30,330 瓶を供給したところ、僅かに 2 例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであつた。フィブリノーゲン—みドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発生は経験されていない。」との記載を認めることができ、この方法により 2 例の肝炎発症例が報告されていることが分かる。

#### イ) 医薬情報担当者による情報収集

医師等からフィブリノゲン製剤の使用による肝炎発症報告を受けた医薬情報担当者が、「医薬品副作用報告書」にその内容を記入し、みドリ十字本社の担当部署に報告する方法である。

こちらの手法による記録も正確なものが残っていないが、1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に 1 例の肝炎発症例が報告されたことが判明している<sup>29</sup>。すなわち、1986 (S61) 年 2 月に提出されたフィブリノゲン—みドリの再評価申請資料内の 3 例の肝炎発症例は、この医薬情報担当者によって収集された 1 例と、アンケート回答ハガキによって収集された 2 例（輸血非併用）の合計となっている。

### ② 副作用情報の伝達および対応

アンケート回答ハガキにより把握した肝炎発生例 2 例について、国へ報告されたことを示す資料は存在していないが、田辺三菱製薬から寄せられた H21.1.9 「お訊ね」に対する回答 (3) には「添付文書の記載変更を行っていることから考え、当局には報告していたものと推測致します」という認識が示されている。

また、医療現場に対しては添付文書による情報提供がなされており、1968 (S43) 年 6 月改訂版の

<sup>28</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

<sup>29</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

添付文書には「各包装ごとにアンケート回収はがきを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967年10月まで22ヶ月間に30,330瓶を供給したところ、僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の報告を受けただけであった。フィブリノーゲン・ミドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発生は経験されていない。」と記されており、1972（S47）年1月版では「1971年末までに145,990瓶を供給しているが、僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の告知をうけただけであった」との記載がある。

### ③ 1985（S60）年までにおける副作用情報の収集、伝達における問題点

集団肝炎感染が発生する以前の、1985（S60）年頃までの情報収集手法は、アンケート調査と医薬情報担当者による調査の2種類であった。

これらはいわゆる自発報告であり、当時の自発報告が今日ほどには活発でなかったことを踏まえれば、感染情報の収集手法として十分であったとは言いがたい。実際に、1985（S60）年度に旧厚生省に報告された副作用症例は全体で1,986件（副作用モニター医療機関からの報告803件、企業報告1,183件）であり、これは2000（H12）年度の副作用報告数27,623件（医療機関などから5,297件、企業報告22,326件）と比べて低い水準となっている<sup>30</sup>。

また、2002（H14）年までの調査の過程で企業が把握していた418人リストの患者の内、BPL処理が施されていた1985（S60）年頃までに、30例の肝炎等の報告症例があったことが判明している<sup>31</sup>。この事実からも、1985（S60）年時点で自発報告から取得していた3例（輸血併用のパターンを含めれば8例）という数値が、感染実態よりもかなり少ない数値だったことが分かる。

アンケート用紙が同封されているとしても、それが医師の下に届く前に廃棄される可能性があること等も考慮すれば、アンケート調査と医薬情報担当者による調査という、自発報告に頼った情報収集手法のみをとっていた当時のミドリ十字の対応には、問題があったと言わざるをえない。

また、このような自発報告に頼っていたにもかかわらず、添付文書における記載では、肝炎感染報告が2例のまま供給数の記載だけが改訂されており、いかにも安全性がますます高まっているがごときの記載になっている。自発報告の性格を鑑みれば、医療機関への主要な情報提供手法である添付文書に、過度に安全性を強調するような記述を行ったことは問題である。

<sup>30</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

<sup>31</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

### iii) 1986 (S61)年以降の市販後の副作用情報の収集と対応

本項目では、静岡での肝炎感染報告があった 1986 (S61)年以降の危険性情報の収集と対応について整理・検証する。まず、集団肝炎感染発生に関連したミドリ十字の動きおよび自発報告の収集状況を以下にまとめる。

**図表 5- 20 集団肝炎感染発生に関連したミドリ十字の動き**

年月日	事象
1986 (S61) 年 9月22日	静岡県 C 医院で 3 例にフィブリノゲンを使用し、3 例に血清肝炎が発生したことが「顧客の声」にて報告される。
1986 (S61) 年 (秋頃)	青森県 A 医院より医薬品卸のセールスに「フィブリノゲンで肝炎らしきものあり、ミドリ十字に文献を持参させよ」との連絡あり。 旧ミドリ十字が文献、「使用上の注意」等を A 医院に持参。その後、年内 2~3 回医院訪問するも、医師と面会ができなかったこともあり、特段の指示・要望等は出ず。
1986 (S61) 年 11月17日	広島県 B 総合病院で 9 月~10 月にかけて、2 例にフィブリノゲン使用。2 例とも肝炎になった旨、「顧客の声」で報告される (11 月 21 日、営業本部・営業推進部が受け)
1987 (S62) 年 1月8日	青森県 A 医院よりミドリ十字に調査依頼あり。
1987 (S62) 年 1月9日	ミドリ十字担当者が患者確認のため青森県 A 医院を訪問。
1987 (S62) 年 1月13日	ミドリ十字担当者が青森県 A 医院を再度訪問。内容の把握と、文献・能書等による学術的説明を実施。
1987 (S62) 年 1月20日	青森県 A 医院分の「副作用報告」を医薬安全室が受け→社内回覧。
1987 (S62) 年 2月13日	1986 (S61) 年より 2 例の肝炎発生が起こった件で、青森県 D 市立病院をミドリ十字担当者が訪問。
1987 (S62) 年 2月23日~26日	青森県 D 市立病院の肝炎発生報告を医薬安全室が受け。
1987 (S62) 年 2月27日	学術部長発支店長宛「緊急業務連絡」。“青森支店で黄疸、肝炎が多数例に発現したとの報告があるので、関連 8 ロットで同様の例がないかを至急調査する”旨を指示。
1987 (S62) 年 3月2日~26日	2 月 27 日の緊急業務連絡を受けた報告書が学術部に FAX 送付。名古屋支店より 2 例 (2 施設)、宇都宮支店から 1 例 (1 施設)、仙台支店から 1~2 例、広島支店から 7 例 (2 施設) の肝炎報告あり (いずれも詳細は不明)。
1987 (S62) 年 3月26日	厚生省よりフィブリノゲンーミドリ (非加熱) 投与後の肝炎事故多発について調査指示 (安全課：医薬品副作用情報室)
1987 (S62) 年 4月8日	厚生省安全課から呼出しあり。青森県 D 市立病院の肝炎 3 例を報告、青森県 A 医院についても調査中と報告。早急に調査を実施し、報告をするようにとの指導を受けた。
1987 (S62) 年 4月9日	フィブリノゲン物流→卸への出庫を停止。 監視指導課、安全課、生物製剤課より、肝炎の発症した患者の現状と肝炎の型を早急に調査すべきとの指導を受けた。
1987 (S62) 年 4月16日	厚生省 3 課会議 (安全課・生物製剤課・監視指導課) に呼出しあり。今後の方針・対処・具体策の説明を求められ、厚生省としての考え方、ならびに指導を受ける。
1987 (S62) 年 4月17日	ミドリ十字支店長会議で「フィブリノゲン回収、治験品提供」を説明。同時に厚生省と協議しながら、具体的行動の準備。
1987 (S62) 年 4月18日	医薬安全室長発の連絡メモにて、1986 (S61) 年 7 月~12 月納入病医院における肝炎発症の有無の調査実施を支店へ指示。
1987 (S62) 年 4月20日	フィブリノゲン全面回収開始。 安全課医薬品副作用情報室と打合わせ。調査報告には時間がかかると思われるが、4 月 27、28 日頃の間報を求められた。
1987 (S62) 年 4月21日	フィブリノゲン HT 治験品提供開始
1987 (S62) 年 5月8日	「フィブリノゲンーミドリの事故報告について (第 1 回中間報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 5月19日	「フィブリノゲンーミドリの事故報告について (第 2 回中間報告)」を厚生省に提出。

年月日	事象
1987 (S62) 年 6月12日	「フィブリノゲンミドリの事故報告について (第3回中間報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 7月14日	「フィブリノゲンミドリの事故報告について (第4回最終報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 11月5日	「フィブリノゲン HTミドリの肝炎調査報告 (第1回中間報告)」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年 2月12日	謹告「フィブリノゲン HTミドリ使用に際してのお願い」配布開始。
1988 (S63) 年 4月5日	「フィブリノゲン HTミドリの肝炎調査報告 (第2回中間報告)」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年 5月6日	「フィブリノゲン HTミドリの肝炎調査報告 (第3回最終報告)」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年 6月6日	緊急安全性情報配布開始。

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙9

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12

図表 5-21 集団肝炎感染発生に関連する自発報告の収集状況 (1987 (S62) 年の緊急業務連絡まで)

時期		概要		手法		備考
年	月日	場所	症例数	媒体	報告先	
1986 (S61)	9月22日	静岡 C医院	3例 (3例中)	顧客の声	不明	
	11月17日	広島 B医院	2例	顧客の声	営業本部・営業推進部 →医薬安全室	
1987 (S62)	1月17日	青森 A医院	7例 (8例中)	医薬品等 副作用報告書	医薬安全室	
	2月23日	青森 D市立病院	4例	医薬品等 副作用報告書	医薬安全室	
	3月2日	名古屋支店	2例 (2施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告
	3月2日	宇都宮支店	1例 (1施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告
	3月4日	仙台支店	1~2例	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告
	3月9日	広島支店	7例 (2施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告。一部、1986 (S61) 年11月17日付報告と重複。

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-1 など

## ① 副作用情報の収集

### ア) 非加熱製剤の副作用情報収集

先の表に示したとおり、肝炎感染に関する情報は、1986 (S61) 年の秋頃から認識され始めている。1986 (S61) 年 9 月 22 日の静岡県 C 医院、1986 (S61) 年の 11 月 17 日の広島県 B 医院、1986 (S61) 年の青森県 A 医院、1987 (S62) 年 2 月 13 日頃の青森県 D 市立病院の 4 病院における肝炎発生報告を受け、ミドリ十字は、1987 (S62) 年 2 月 27 日付け学術部長発の緊急業務連絡を出している。同連絡により、各支店長に対し、「青森支店よりフィブリノゲン投与後、黄疸、肝炎が多数の症例に発現したとの報告があり、各支店においても同様の例がないかを至急調査されたい。」という指示が出されている。この連絡を受け、上記 4 病院と一部重複するが、名古屋支店より 2 例 (2 施設)、宇都宮支店より 1 例 (1 施設)、仙台支店より 1~2 例、広島支店より 7 例 (2 施設。うち 2 例は 1986 (S61) 年に報告済み) の肝炎感染またはその疑いの報告がなされている。

こうして各地から肝炎感染の情報が集められていく中、ミドリ十字は 1987 (S62) 年 3 月 26 日に、厚生省の安全課から青森県の肝炎事故多発に関連して全国調査をするよう指示を受けている。

同年 4 月 8 日には安全課から呼び出しを受け、4 月 8 日ならびに 4 月 9 日に厚生省にて説明を行っている。この時ミドリ十字は青森県 D 市立病院の肝炎 3 例<sup>32</sup>を報告し、青森県 A 医院についても調査中であると報告している。また、厚生省側から「肝炎の発症した患者の現状を調べること」などを指導されている。加えて同年 4 月 16 日に安全課、監視指導課、生物製剤課の 3 課合同による調査進捗状況のヒアリングが実施されており、これらのやりとりを踏まえ、1987 (S62) 年 4 月 20 日にフィブリノゲン—ミドリの全面自主回収を開始した。

ミドリ十字は、厚生省の口頭指示に基づき、フィブリノゲン—ミドリ (非加熱) による肝炎感染の実態調査を行った。同調査の結果は、「フィブリノゲンの事故報告について」として、1987 (S62) 年 5 月 8 日、同年 5 月 19 日、同年 6 月 12 日、同年 7 月 14 日の計 4 回の報告が為されている。以下に各調査の報告内容をまとめる<sup>33</sup>。

図表 5-22 フィブリノゲン - ミドリ (非加熱) による肝炎発症の調査結果

年月日	報告症例数
①1987 (S62) 年 5 月 8 日	39 軒 57 例
②1987 (S62) 年 5 月 19 日	45 軒 65 例
③1987 (S62) 年 6 月 12 日	47 軒 71 例
④1987 (S62) 年 7 月 14 日 (最終)	41 軒 <sup>34</sup> 74 例

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(4)-4~7

### イ) 加熱製剤の副作用情報収集

フィブリノゲン—ミドリの全面自主回収に合わせて、加熱製剤であるフィブリノゲン HT—ミド

<sup>32</sup> 1987 (S62) 年 2 月 23 日付の医薬品等副作用報告書では、合計 4 例の肝炎発症となっている。両数値の整合性がとれていないことについては、H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書の中でも「不明」としている。

<sup>33</sup> 同調査における報告内容については、過少報告であったことが明らかになっている。

<sup>34</sup> 第 3 回中間報告においては 47 施設であったが、最終報告時に整理した結果 41 施設となったもの。(出所) H14.8.29 厚生労働省 『フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』 p.24)

りの治験品の提供が 1987 (S62) 年 4 月 21 日から開始されている。同製剤は、同年 4 月 30 日に製造承認が取得されており、同年 6 月 11 日には市販が開始されている<sup>35</sup>。

加熱製剤であるフィブリノゲンHT-ミドリについても、肝炎発症の有無を調査している。フィブリノゲンHT-ミドリに関する調査は、1987 (S62) 年 4 月 21 日から提供した治験品に関する調査と、同年 6 月 11 日から提供した市販品に関する調査の 2 つに分けることができるが、調査結果の報告は、それらを合わせて 1987 (S62) 年 11 月 5 日、1988 (S63) 年 4 月 5 日、同年 5 月 6 日の計 3 回なされている。以下に各調査の報告内容をまとめる<sup>36</sup>。

**図表 5-23 フィブリノゲン HT - ミドリ (加熱) による肝炎発症の調査結果**

年月日	報告症例数
①1987 (S62) 年 11 月 5 日	3 例
②1988 (S63) 年 4 月 5 日	11 例 (新規追加 8 例)
③1988 (S63) 年 5 月 6 日 (最終)	34 例 (846 症例中)

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(4)-8~10

#### ウ) フィブリノゲンHT-ミドリの回収後の被害実態の把握 (1992 (H4) 年 12 月まで)

加熱製剤においても非 A 非 B 型肝炎の発症が確認されたことから、ミドリ十字は 1988 (S63) 年 6 月 6 日に緊急安全性情報を配布するとともに、フィブリノゲン HT-ミドリの返品を医療機関に促した。

この 1992 (H4) 年 12 月までの調査過程において、前節で示した 1988 (S63) 年 5 月 6 日の最終報告以降も、肝炎の発症例が把握されている。しかし、この間に把握された症例は厚生省に報告されていない。これについては、『フィブリノゲン-HT (SD 処理) 治験薬の継続提供、及びフィブリノゲン-HT (乾燥加熱) の肝炎事故報告の処理についての社内打合せ』(1994 (H6) 年 2 月 10 日作成) という資料に、「昭和 63 年から平成 5 年までフィブリノゲン-HT (乾燥加熱) の肝炎発症が 38 例あり、その取扱いについて議論したが、63 年当時の解釈として「肝炎発症は事故であり副作用でないため、厚生省に報告する (薬事法での 30 日報告等) 義務はない。」であり、その論法を取り厚生省への報告は今回行わない。」という記載が残されている。

## ② 副作用情報の伝達および対応

### ア) 把握した被害実態の国への報告に関する事実整理

1986 (S61) 年 9 月 22 日に静岡の C 医院からの肝炎感染報告 3 例が、国へ報告されたかどうかは不明である。また、1987 (S62) 年 2 月 23 日に青森の D 市立病院から上がってきた肝炎感染報告が行われたのは、同年 4 月 8 日の厚生省との打合せである。この際には、口頭で 3 例<sup>37</sup>の報告が為されている。同打合せ内では、1986 (S61) 年 11 月 17 日の広島の本 B 医院の報告と、1987 (S62) 年 1 月 17 日の青森の本 A 医院の報告も、「調査中」という形ではあるが口頭で報告されている。また同年 4 月

<sup>35</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 9

<sup>36</sup> 同調査における報告内容については、非加熱製剤の時と同様に過少報告であったことが明らかになっている。

<sup>37</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書によると、報告書の中では 4 例が報告されているが、ここで 3 例となっている差は不明

30日には、これらの症例を含んだ15例の症例報告が、文書（薬事法の規程に基づく様式）で厚生省へ報告されている<sup>38</sup>。

1987（S62）年4月～6月には、フィブリノゲン－ミドリによる肝炎感染の被害実態を調べる調査が実施されている。同調査の結果は、「フィブリノゲンの事故報告について」として、1987（S62）年5月8日、同年5月19日、同年6月12日、同年7月14日の計4回の報告が為されている。

しかし、実際にはこれらの報告症例数が過少報告であったことが分かっている。当時の資料を基に、実際にミドリ十字が何例の症例を把握していたかを併せて整理したものが、次の表である。

**図表 5-24 フィブリノゲン - ミドリによる肝炎発症の調査結果と実際の把握症例数**

年月日	報告症例数 <sup>39</sup>	実際の把握症例数 <sup>40</sup>
①1987（S62）年 5月8日	39軒 57例 (4月28日時点)	39軒 57例 (4月28日時点)
②1987（S62）年 5月19日	45軒 65例 (5月15日時点)	62軒 89例 (5月15日時点)
③1987（S62）年 6月12日	47軒 71例 (6月10日時点)	74軒 109例 (5月29日時点)
④1987（S62）年 7月14日（最終）	41軒 74例	74軒 112例 (6月18日時点)

この表より、1987（S62）年5月19日の第2回中間報告以降、実際に把握している症例数よりも少ない数を厚生省に報告している事実を確認することができる。

次に、加熱製剤に関する調査は、1987（S62）年4月21日から提供した治験品に関する調査と、同年6月11日から提供した市販品に関する調査の2つに分けることができるが、調査結果の報告は、それらを合わせて1987（S62）年11月5日、1988（S63）年4月5日、同年5月6日の計3回なされている。しかし、これらの報告症例数も過少報告であったことが分かっている。当時の資料を基に、実際にミドリ十字が何例の症例を把握していたかを併せて整理したものが、次の表である。

**図表 5-25 加熱製剤による肝炎発症の調査結果と実際の把握症例数**

年月日	報告症例数 <sup>41</sup>	実際の把握症例数
①1987（S62）年 11月5日	3例	11例 <sup>42</sup> (418人リスト <sup>43</sup> によると30例)
②1988（S63）年 4月5日	11例	—
④1988（S63）年 5月6日（最終）	34例 (846症例中)	(418人リスト <sup>44</sup> によると100例以上)

なお、1988（S63）年下期から1992（H4）年12月にかけて合計38例の肝炎発現が確認されているが、これについては、「昭和63年から平成5年までフィブリノゲン－HT（乾燥加熱）の肝炎発現が38例あり、その取扱いについて議論したが、63年当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でないため、厚生省に報告する（薬事法での30日報告等）義務はない。」であり、その論法を取り

<sup>38</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

<sup>39</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-4～7

<sup>40</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-6

<sup>41</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-8～10

<sup>42</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-7

<sup>43</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2

<sup>44</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2



厚生省への報告は今回行わない。」<sup>45</sup>という理由から、国への報告は行われていない。

これらの過少報告の理由について、H13.3.26 ウェルファイド社報告書および H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書の中では、次のような理由が推察されている。

- ・ 適応外使用であるフィブリン糊の使用例を報告しなかった
- ・ (非加熱製剤に関する調査において) 集計対象とした 1986 (S61) 年 7 月より早い時期の投与例は報告しなかった可能性がある
- ・ 報告期限内に報告されなかった症例は報告対象としなかった可能性がある
- ・ 報告内容が不十分な症例や詳細情報が不明なままの症例は、該当期間内の報告であっても除外した可能性がある
- ・ フィブリノゲン製剤との因果関係が疑わしい症例を除外した可能性がある

一方、加熱製剤に関する第 1 回中間報告については、1987 (S62) 年 11 月 5 日時点で詳細情報を入手済みで、かつ輸血等の併用がない例に限定して 11 例中 3 例を報告した可能性がある、と推察している<sup>46</sup>。

<sup>45</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-9

<sup>46</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

## イ) 医療機関への危険性情報等の提供実態

### 紙面による情報提供

紙面による医療機関への情報提供として、加熱製剤による肝炎感染の実態が報告され始めた 1988 (S63) 年 2 月に、「謹告」で始まる文書が各医療機関に配布されている。しかし、その後も非A非B型肝炎の発症が報告されたため、当局との協議の結果、緊急安全性情報が出された<sup>47</sup>。この緊急安全性情報は謹告「フィブリノゲンHTーミドリに関するお知らせとお願い」とともに、対象全医療機関に配布され、1988 (S63) 年 6 月 6 日～10 日の間に、フィブリノゲンHTーミドリの全納入施設に当たる 2,428 施設に配布・伝達が実施されている。

また、1987 (S62) 年 4 月にフィブリノゲンーミドリを回収した後の 1987 (S62) 年 5 月作成の加熱製剤の添付文書では、(1) 一般的注意の欄に、「肝炎等の血液を介して伝播するウイルス疾患が知られているので、使用に際しては必要最小限の投与とし、十分な観察を行うこと。[使用の決定に際しては、患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益を考慮すること]」(注; [ ] 内は赤字で記載) という記載が為されている。

また、緊急安全性情報が出された 1988 (S62) 年 6 月作成の加熱製剤の添付文書では、冒頭に枠囲みで「非 A 非 B 型肝炎が報告されているので、本剤の使用に当たっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」という記載が加えられている。

### 医薬情報担当者による情報提供

1987 (S62) 年 4 月に、医療機関向け、ならびに代理店向けに、フィブリノゲンーミドリの回収に関するお願いをそれぞれ作成・配布している。同文書には「このたび青森県にて本剤を使用した患者に急性肝炎が発症したとの報告がありました」との記載が為されている<sup>48</sup>。また、医療機関向けの文書には「なお人道上の立場から、緊急時の出血に対しては、加熱処理製剤フィブリノゲンHTの治験品をご提供致しますので、ご要望の節は弊社学術課員までお申し付け下さい」とも記載されている<sup>49</sup>。

また、フィブリノゲンーミドリの回収後に、医薬情報担当者が医療機関へと持参したフィブリノゲンHTーミドリのパンフレットにの表紙には、「60℃、96 時間加熱により製剤中に迷入しているかも知れない病原ウイルスによる感染の危険性を低減化しました。」という記載が為されていた。

### ③ 1986 (S61)年以降の副作用情報の収集、伝達における問題点

企業の情報収集に関しては、以下のような問題があったと言える。

まず、発生した事象全体を通じて、企業の対応が遅いことが伺える。

たとえば、1987 (S62) 年 1 月 20 日に青森県A医院における医薬品等副作用報告書を回覧し、投与 8 例中 7 例で肝炎発生という実態を把握したにもかかわらず、関連ロットによる類似事例の収集に至るには、同年 2 月 27 日の緊急業務連絡の配布まで待たなければならない。また 1987 (S62) 年 2 月 26 日に、青森県D市立病院に関する医薬品等副作用報告書を回覧した際、同報告書には「本 4 症例については厚生省に報告する方向で検討して行きたい」と記載されているにもかかわらず、実際に

<sup>47</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

<sup>48</sup> フィブリノゲンーミドリ販売中止ならびに回収についてのお願い 1987 (S62) 年 4 月 (東京丙 B53)

<sup>49</sup> フィブリノゲンーミドリ販売中止ならびに回収についてのお願い 1987 (S62) 年 4 月 (東京丙 B52)

厚生省に報告したのは同年4月8日での口頭報告が最初となっている<sup>50</sup>。

薬害被害の拡大を防ぐためには、迅速な医薬品利用の停止が求められることを考慮すれば、製薬企業として安全性を迫及する意識が十分でなかったと言わざるをえない。

次に、行政への報告に関しては以下のような問題があったと言える。

フィブリノゲンミドリによる集団肝炎感染の情報は、1986（S61）年9月22日の静岡のC医院の例を初めとして、早くから支店より上がってきていたことが確認されている。しかし、「本4症例については厚生省へ報告する方向で検討して行きたい」と記された1987（S62）年2月23日の青森のD市立病院の報告ですら、実際に厚生省に報告されたのが（厚生省からの質問を受けて開催された）同年4月8日の打ち合わせの場であるなど、国への報告は極めて不十分な状態にあったと言える。

当時、薬事法上では肝炎等の感染症の報告義務が課されていなかったとは言え、安全性を重視して「疑わしきは報告する」という意識を持つことができていなかった点は、製薬企業として問題があったと考えられる。

これは、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関しても同じことが言える。安全性を最優先し、考えられうる最悪の規模の被害実態を報告する意識を持つことで、肝炎感染被害の重大さに目が向けられ、被害の拡大を抑制することができたかもしれない。

なお、過少報告の問題については、フィブリン糊による肝炎発症数を報告しないという姿勢も問題であったと考える。報告内容に含めなかった理由の一つとして、適応外使用であるフィブリン糊として多数使用されていることが問題と考えたことを挙げているが、自らの販売活動内容に一因がある適応外使用の実態を問題視して報告しないという意思決定は、製薬企業の姿勢として問題があったと言わざるをえない。

最後に、医療現場への情報伝達に関する問題点として、以下のことが言える。

まず、添付文書による危険性情報の提供が弱かったことがいえる。特にフィブリノゲンHTミドリ（非加熱製剤）を回収した直後のフィブリノゲンHTミドリ（加熱製剤）の添付文書内には、赤字で「使用の決定に際しては、患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益を考慮すること」と記載されているものの、製薬企業が集団肝炎感染の発生を把握していることを鑑みれば、その記載内容は肝炎感染の危険性を伝えるに際して具体性に乏しい表現であると言わざるを得ず、医療現場へ危険性を警告するには不十分なものであったと言える。また、加熱製剤のパフレットには、加熱製剤の安全性を過度に強調していると思われる表現が認められる。表紙に記載された「60℃、96時間加熱により製剤中に迷入しているかも知れない病原ウイルスによる感染の危険性を低減化しました。」という表現は、知見が確立していない中とは言え、非加熱製剤による肝炎発生が問題になっている中では控えるべき表現であり、問題だったと言える。

また、緊急安全性情報の配布までに時間がかかっていることも問題として挙げられる。

加熱製剤に関する肝炎調査の結果、1987（S62）年11月5日にはミドリ十字が11例の肝炎発症例を把握していたことは事実である。しかし、その後も肝炎発症例が収集されていたにもかかわらず、1988（S63）年2月に出されたものは「謹告：フィブリノゲンHTミドリ使用に際してのお願い」であり、回収を促すものではなかった。その4ヶ月後に緊急安全性情報が出されていることを考慮すれば、2月から6月までのリードタイムは不要であったと考えられる。

---

<sup>50</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.28

### 3) 医療現場・学会の認識および対応について

#### i) 『今日の治療指針』および産科学系教科書の記載

この項目では、臨床の現場で広く用いられている『今日の治療指針』（医学書院）の記述の変遷から、医療現場における認識の変遷を検証する。まず、主にフィブリノゲン製剤の使用が多かったと考えられる産科出血および血液凝固不全の項目を中心に、治療法としてフィブリノゲン製剤を用いるという記述があるものを以下の表に抜粋する。これによると、1966(S41)年以降、フィブリノゲン製剤が産科出血の治療薬として挙げられていることが分かる（文献 5-26-2 以降）。その一方で、1980(S55)年になってようやく凝固因子欠乏症の項目に、血液製剤による肝炎の危険性が述べられている（文献 5-26-49）。しかしながらその記載内容は、「肝炎はまず避けられないが、自覚症状の無い軽症が多い」となっており、当時の医療現場では、肝炎は軽症で治まることが多い疾患として認識されていたことが伺える。また、1982年には凝固因子欠乏症の項目に「無線維素原血症、ビタミン K 依存因子の欠乏症ではそれぞれ乾燥ヒトフィブリノゲン、乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体も用いられるが、肝炎の危険は大きい。」との記載がある（文献 5-26-57）。もっとも、これまでに述べてきたように、血液製剤による肝炎感染の危険性の報告はこれらの記述が見られる以前から存在しており、フィブリノゲン製剤が血液製剤である以上、肝炎感染の危険性があることは、以前から認識されていたと考えられる。しかしながら肝炎の感染率および予後の重篤性が軽視されてきたため、肝炎に関する記載が見られる時期が、このように遅れたのではないかと考えられる。また、これらの記述が見られるようになってからも、肝炎が重篤な疾患であるという認識は薄かったのではないかと考えられる。

なお、本書におけるフィブリノゲン製剤を用いた治療の記述では、昭和 40 年代前半（1965~1970）は、フィブリノゲンの投与について、注意点は挙げられていないが、1970 (S45)年版では、産科と血液凝固不全の項目において、フィブリノーゲン、トランサミン、トラジロールによる治療について、「止血してしまったら早めに止める」との記載があり（文献 5-26-11）、これ以降 1971 (S46)年版には「凝固が良好になったら中止し過剰に投与してはならない」（文献 5-26-13）、1971 (S46)年版には前置胎盤、常位胎盤早期剥離の項目に、「凝固が良好になった場合は中止し過剰に使用してはならない」等の記述があり、過量投与に対する注意を喚起している。しかしながらこれらの記載は、1973 (S48)年版の凝固因子欠乏症（含血友病）の項目に「無フィブリノゲン血症には全血輸血と濃縮フィブリノゲン製剤の輸注が行われるが、後者の反復輸注は患者血液中に抗体を生ぜしめることがあるので注意を要する」との記載がある（文献 5-26-19）ことや、最新産科学 異常編（文光堂）（1981 (S56)）の低線維素原血症の項目の治療の項に「止血したら速やかに線維素原や抗プラスミン剤の投与を中止する。血管内血液凝固を助長するからである。」との記載があることから考えて、肝炎感染の危険性を主に考慮した記述とは考えにくい。

また、『今日の治療指針』と同様に、産科学の教科書の記載も当時の専門家の認識を示しているものと考えられるため、当時の現場の認識を知るにあたっては重要な指標となる。『最新産科学 異常編』（文光堂）は 1949 (S29)年に初版が出版され、現在も改定が行われている産科学の代表的な教科書である。この教科書における産科出血に関する記載について後表にまとめる。記載の変遷から分かるとおり、フィブリノゲン製剤の投与は 1993 (H5)年の改定第 19 版に至るまで推奨されている一方で、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性についての記述はない。このことから、当時、肝炎の感染率および肝炎の予後の重篤性に関する認識が産科領域ではなされていなかったことが伺え

る。

以上から、フィブリノゲン製剤による肝炎感染は医療現場では認識されてはいたが、出血を止める緊急の有用性と肝炎自体の重篤性の認識に解離があり、それにより使用を長引かせ、さらに緊急性に乏しい患者に対する安易な投与や後半な適応外使用を招き、感染者を増加させたものと推察される。

図表 5-26 『今日の治療指針』中の当該血液製剤による治療についての記載

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-1	1961 (S36)	小川玄一 (北海道大学産婦人科教授)	分娩・出産時の異常出血	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-2	1966 (S41)	中津幸男 (同愛記念病院産婦人科医長)	妊娠後半期の異常出血	2. 常位胎盤早期剥離 低線維素原血症があれば、フィブリノーゲン(ミドリ十字)の注射(4gを37℃蒸留水200mlに溶かし徐々に静注し、効果が不十分なとき10gまで使用する)、新鮮血の大量輸血をする。
5-26-3	1966 (S41)	品川信良 (弘前大学産婦人科教授)	産科的血液凝固不全	低線維素原血症の治療は、線維素原(約5グラム)の静注または新鮮血の大量輸血(2000mlないしはそれ以上)を行うのが最も合理的である
5-26-4	1967 (S42)	古谷博 (東京大学産婦人科助教授)	妊婦の異常出血	b. 後半期の出血 後半期の出血で妊娠に関係のある原因によるものは、早産以外では大部分が重篤な合併症によるもので、異常の種類や程度によっては輸血、輸液を大量に必要とする場合が多いから、血液型、凝血能の検査を行い、血液、特に新鮮血の確保、フィブリノーゲンの準備をしておく必要がある。 凝血能の検査で最も簡単な方法として、肘静脈から血液5mlをとり、試験管内で10分以上経っても凝固しなければ、無線維素原血症を疑う。フィブリノーゲンは溶解して2%溶液とし、2~4gを静注する。効果が不十分ならば総量10gまで使用する。新鮮血1,000ml中のフィブリノーゲン量は2gにすぎない。
5-26-5	1968 (S43)	小畑英介 (浜田病院長)	妊娠晩期の出血	D. 胎盤早期剥離 無線維素原血症を併発することもあることから、フィブリノーゲンの注射も行ったほうがよい。
5-26-6	1968 (S43)	九嶋勝司 (東北大学教授・産婦人科)	後期妊娠中毒症	D. 早期胎盤剥離 早期剥離では、フィブリノーゲン欠乏症 afibrinogenemia をみることがある。本症特有な凝固しないジグジグ出血を認めたらフィブリノーゲン製剤(2~6g)を注射し、新鮮血の輸血を行う。
5-26-7	1968 (S43)	中嶋唯夫 (日本医科大学講師・産婦人科、日本赤十字本部産院部長)	弛緩出血	減線維素原血症の傾向ありと考えられれば、フィブリノーゲン1gを投与する。
5-26-8	1969 (S44)	安部英 (東京大学講師・内科)	出血性素因	2. 後天性凝固因子欠乏症の治療 凝固因子の補充にはやはり輸血、輸血漿、フィブリノゲン、AHGなどの輸注がよい。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-9	1969 (S44)	小畑英介 (浜田病院院長)	前置胎盤, 常位胎盤早期剥離	B. 常位胎盤早期剥離の処置 また本症には、低線維素原血症を併発することがときどきあるから血液の凝固性が低下する兆候があればただちに、フィブリノーゲン 3g 以上の静脈内投与を行う。
5-26-10	1969 (S44)	竹村喬 (大阪大学講師・大阪通信病院産婦人科部長)	弛緩出血	〔付〕 無 (低) 線維素原血症 <b>afibrinogenemia</b> いぜん、弛緩出血とされていたものなかには、無 (低) 線維素原血症が相当数含まれているといわれている。本症はフィブリノーゲン障害を起こしたもので、胎盤早期剥離、羊水栓塞、子宮胎内死亡、分娩時出血、各種手術処置後に起こる。本症の処置としては、上述の輸血や子宮収縮のみでは不十分で、フィブリノーゲン (1~4g) が効果的である。
5-26-11	1970 (S45)	真木正博 (弘前大学助教授・産婦人科)	産科と血液凝固不全	b. 分娩終了後の大出血 止血剤：出血血液が凝固しにくかったり、皮下出血、吐血などの出血傾向があったり、赤沈の遅延が認められるようなら、凝固障害があると考えて、フィブリノーゲン (ミドリ十字) 2・5g、トランサミン (第一製薬) 2・3g またはトラジロール (バイエル) 20・40 万単位を静注する。これらは、止血してしまったら早めに止める。
5-26-12	1971 (S46)	吉田邦男 (奈良医科大学教授・小児科)	凝固因子欠乏症 (含血友病)	A. 先天性凝固因子欠乏症 c. 第 I 因子欠乏症 (無フィブリノーゲン血症) および第 VIII 因子欠乏症 (FSF) これらの出血に対して、新鮮または保存血液、ヒトフィブリノーゲン製剤、AHG 剤が有効である。無フィブリノーゲン血症の場合、血中フィブリノーゲン量を 60mg/dl 以上にさせればよく、減少曲線の半減期は 3・4 日であるので、血友病のごとき頻回大量の補充療法は必要としない。 B. 後天性凝固因子欠乏症 c. 脱線維素症候群 現在ヘパリン 5,000-10,000 単位の静注と抗プラスミン剤併用が最も多く行われており、また新鮮血、フィブリノーゲン製剤、AHG 剤の輸注を行う。
5-26-13	1971 (S46)	大川公康 (日本医科大学教授・産婦人科)	前置胎盤, 常位胎盤早期剥離	B. 常位胎盤早期剥離 3) フィブリノーゲン：血液の凝固が不良の場合に用いる。凝固に 30 分を要する場合はフィブリノーゲンが 1/2 に減少していると推定して静注し、1g 静注する毎に血液の凝固の状態を検し、凝固が良好になった場合は中止し過剰に使用してはならない。 5) 帝王切開：児が生存している場合にはショックの予防的治療、輸血、抗プラスミン剤、フィブリノーゲンをを用いる。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-14	1971 (S46)	林基之 (東邦大学教授・産婦人科)	産科ショック	1. 産科出血が主徴となっているもの 子宮胎児死亡では子宮内容除去術で十分であるが、術後無線維原血症に留意し、必要ならば輸血、フィブリノーゲンを静注する。正常位胎盤早期剥離では、出血傾向に留意し、低線維素原血症が合併すればフィブリノーゲンを投与する。
5-26-15	1971 (S46)	鈴木正勝 (日本医科大学教授・産婦人科)	弛緩出血	2. 治療法 出血の状態をみて、凝血しにくれば afibrinogenaemia が疑われるのでフィブリノーゲンの補充をする。
5-26-16	1972 (S47)	白川光一 (香椎病院産婦人科医長)	線維素溶解現象	3) フィブリノーゲン注射：体重 1kg に対して 100mg 程度が望ましい。
5-26-17	1972 (S47)	川上博 (東京女子医科大学教授・産婦人科)	産科ショック	2. 産科ショックの治療法 正常胎盤早期剥離における出血には線維素原欠乏性出血のことが多く、この止血には線維素原を投与する以外に方法はない。凝固障害があればただちに線維素原量を測定し、少なくとも 140mg/dl に線維素原量が達するように計算して注射するが、急を要する場合には 3g 位を注射し、それでも止血しないときには 1g くらいずつ、追加して止血するまで注射する。
5-26-18	1972 (S47)	西村敏雄 (京都大学産婦人科教授)	産科と血液凝固不全	血液凝固不全が明らかとなれば、血管を確保し、失血量を補うとともに線維素原を補給すべく新鮮血輸血を精力的に行う。この際、2g の線維素原を補うには 1,000ml の血液を要するため、人血漿フィブリノーゲンを投与するのがよい。 処方例：フィブリノーゲンーミドリ 4g 点滴静注
5-26-19	1973 (S48)	梅垣健三 (奈良医科大学病態検査学教授)	凝固因子欠乏症 (含血友病)	2. 血友病以外の欠乏症 無フィブリノーゲン血症には全血輸血と濃縮フィブリノーゲン製剤の輸注が行われるが、後者の反復輸注は患者血液中に抗体を生ぜしめることがあるので注意を要する。
5-26-20	1973 (S48)	塚田一郎 (関東通信病院産婦人科副部長)	常位胎盤早期剥離	2. 出血傾向に対する処置 本症では低フィブリノーゲン血症および抗プラスミン血症が発生しやすいので、著明な出血傾向が出現することが多い。血液の凝固性が低下する兆候が認められたら、ただちにフィブリノーゲン、トランサミン、トラジロールなどを凝固性が回復するまで静注する。
5-26-21	1973 (S48)	品川信良 (弘前大学教授・産婦人科)	産科ショック	2. 出血傾向を伴ったショック患者の治療 本症の治療は、①線維素原 (通常 2-5g) の輸注や大量の新鮮血の輸血 (以下略)
5-26-22	1973 (S48)	藤原幸郎 (東京医科大学・産婦人科)	分娩後出血	2. 処置 低線維素原血症のあるときはフィブリノーゲン投与も必要である。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-23	1974 (S49)	藤巻道男 (東京医科大学助教授・臨床病理学)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	1. 補充治療 AHG 製薬 6) その他: AHG 製薬には第 I 因子 (フィブリノゲン)、第 VIII 因子 (FSF) を含んでいるので、これらの因子欠乏症の治療にも用いられ有効である。
5-26-24	1974 (S49)	松田保 (都立老人総合研究所臨床第 2 生理室長)	線維素溶解現象, 血管内凝固症候群	もし、一次線溶亢進による出血傾向と考えられる場合には、原病の治療、抗線溶薬の投与、補充療法などを実施する。 処方例: 5) フィブリノーゲン、4-5 点滴静注 1 回投与後経過を観察する
5-26-25	1974 (S49)	田中敏晴 (井植病院長)	常位胎盤早期剥離	1. 出血に対する処置 ③凝固障害に対し、新鮮血輸血、フィブリノゲン静注 (clotting observation test が 30 分以上ならフィブリノゲン減少あり)、フィブリノゲン 2-6g 静注し、凝固能の改善を見、止血傾向を見たら中止
5-26-26	1974 (S49)	尾島信夫 (聖母病院産婦人科部長)	分娩後出血	凝固障害 他に原因なく水のように出血する時は低線維素原血症とみてフィブリノゲンを開封溶解して静注する。数 ml 採血して試験管内に放置してみれば診断容易 (clot obserbation test)。大量出血すれば、二次的にも低線維素原血症が起こってくる。
5-26-27	1974 (S49)	杉本修 (京都大学講師・産婦人科)	産科の血液凝固異常	2. 低線維素原血症 Hypofibrinogenemia 早期に確実な診断を下すことが需要である。基礎疾患として、常位胎盤早期剥離、稽留流産、羊水栓塞、癒着胎盤、前置胎盤などがある。 治療としてはまず血漿代用剤と酸素を十分与えてショック改善をはかり、できるかぎり早く新鮮血輸血、フィブリノゲン投与に切り替える。 処方例: 3) フィブリノゲン 5g 以上
5-26-28	1975 (S50)	風間睦美 (帝京大学助教授・内科)	凝固因子欠乏症 (血友病をふくむ)	補充療法 凝固因子欠乏時の救急止血や凝固因子産生能が望めない場合行われる。 新鮮血漿はあらゆる凝固因子を含むので、先天性、後天性を問わず広い適応があるが、循環血液量の増加を伴うため大量静注は困難である。適応が明らかな場合は血漿分画製剤が有利である。 フィブリノゲン欠乏 (100-150mg/dl 以下) に対しては、処方例 ヒト血漿フィブリノゲン 1-3 バイアル点滴
5-26-29	1975 (S50)	相馬広明 (東京医科大学助教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	さらに血小板、フィブリノゲン、線溶因子などの血液凝固検査をすばやく行い、その時間内的変動によりフィブリノゲン (2-6g) の補充を行うとともに、抗プラスミン剤トランサミン (4-6g)、トラジロール (25,000-100,000 単位) などの静注を行う。



番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-30	1975 (S50)	林基之 (東邦大学教授・産婦人科)	産科ショック	羊水塞栓症 フィブリノーゲン 2.5-10g、抗生物質等を投与し、心臓マッサージ、気道清掃ジギタリゼーション、ヘパリン、イソプロテレノールなども使用する。
5-26-31	1975 (S50)	石塚祐吾 (国立東京第二病院小児科医 長)	新生児の出血	臍出血 まず、上記の処置を行う。先天性無フィブリノーゲン血症によることがあるから、診断が確実なときは、フィブリノーゲン静注を行う。
5-26-32	1976 (S51)	前川正 (群馬大学内科教授)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	2. その他の先天性凝固因子欠乏症の治療 Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ欠乏症は PPSB、コーナインが有効であり、無フィブリノーゲン症にはフィブリノーゲンが発売されているので、これを用いて補充療法を行う。
5-26-33	1976 (S51)	櫻川信夫 (新潟大学・内科)	線維素溶解現象、 血管内凝固症候群	A. 線維素溶解現象 3. 補充療法 貧血や低フィブリノーゲンを認める場合には輸血やフィブリノーゲン (1日 4g 位) 注入を行うが、抗プラスミン剤を同時に投与する。 B. 血管内凝固症候群 3. 補充療法 貧血、血小板現象、フィブリノーゲン減少のために新鮮血やフィブリノーゲンを補充する。
5-26-34	1976 (S51)	福田透 (信州大学助教授・産婦人科)	妊娠中毒症	2. 治療の実際 早剥 また、低線維素原血症にはフィブリノーゲン (1-4g)、線溶系の亢進にはトラジロール、トランサミンを適宜使用する。
5-26-35	1976 (S51)	福島穰 (名古屋保健衛生大学教授・産婦人科)	産科ショック	10) bedside test その他で血液凝固能を検討し低線維素原血症が発現すればフィブリノーゲン 4-6g を溶解し急速に静注。
5-26-36	1977 (S52)	山中学 (東京大学教授)	線維溶解現象、血管内凝固症候群	3. 補充療法 貧血が著しい時には新鮮血の輸血あるいはフィブリノーゲンの減少にフィブリノーゲン (1日 100mg/kg 体重) の注入を併せて行う。
5-26-37	1977 (S52)	西村敏雄 (京都大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	2. 薬物療法 線維素原欠乏性出血を警戒し、時間ごとに血液凝固能の検査を行って、もしこれがあればフィブリノーゲン 4-8g の静脈内投与を行う。
5-26-38	1977 (S52)	杉本修 (大阪医科大学産婦人科教授)	分娩後出血	2. 個々の疾患への対策 血液凝固障害 低線維素原血症が明らかなきときはフィブリノーゲンを 3-6g 静注。
5-26-39	1978 (S53)	山田兼雄 (慶應義塾大学小児科講師)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	2. 血液製剤の輸注 先天性フィブリノーゲン欠乏症の輸注療法 フィブリノーゲン 1回に 3-8g (成人) を輸注する。フィブリノーゲンミドリ 1バイアル中に 1g の半精製フィブリノーゲンが含まれている。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-40	1978 (S53)	青木延雄 (自治医科大学教授・血液研)	血管内凝固症候群 (線維素溶解現象を含む)	4. 輸血 DICにおいては、輸血はヘパリン投与下において行うのが原則である。DICにおける輸血の目的は、止血に必要な因子の補充と、ヘパリン効果を得るためのアンチトロピンⅢの補充である。前者の目的のためには、新鮮血、血小板濃縮液、フィブリノゲンが用いられ、後者の目的には、血漿が用いられる。
5-26-41	1978 (S53)	福田透 (信州大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	3. 主要治療法 2) 止血対策：特に低線維素原血症に対しては新鮮血輸血、フィブリノーゲン(2-6g点滴静注)の投与が有効
5-26-42	1978 (S53)	寺尾俊彦 (浜松医科大学助教授・産婦人科)	産科ショック	☆フィブリノーゲン使用の記述なし
5-26-43	1979 (S54)	風間睦美 (帝京大学助教授・内科)	血管内凝固症候群、線溶性出血	1. 血管内凝固症候群 濃縮血小板血漿、フィブリノーゲン、第Ⅷ因子製剤、第Ⅹ因子製の補充療法は原則として用いない。
5-26-44	1979 (S54)	小畑英介 (浜田病院院長)	常位胎盤早期剥離	⑤一方、ショックに対する万全の処置を施し、輸液、輸血を行うが、血液凝固障害をきたした時には、フィブリノーゲン(3-6g)の点滴を併用する。
5-26-45	1979 (S54)	鈴木重統 (北海道大学講師・産婦人科)	産科の血液凝固異常	2. 診断の要点 常位胎盤早期剥離 治療：フィブリノーゲン 4-6g (フィブリノーゲンを焼く 100mg/dl 増やすには、約 4g のフィブリノーゲン製剤が必要である。) 羊水栓塞症 治療：フィブリノーゲン 2-6g 稽留流産 治療：フィブリノーゲン 2-6g
5-26-46	1979 (S54)	寺尾俊彦 (浜松医科大学産婦人科助教授)	産科ショック	4. 血管内血液凝固症候群の改善 トラジロール 10 万単位点滴静注、フィブリノーゲン 3g 点滴静注、血小板輸注を行う。
5-26-47	1979 (S54)	蜂屋祥一 (東京慈恵会医科大学教授・産婦人科)	分娩後出血	3. その他の大量出血 原因がなかなか分からない大量出血では、血液凝固時間などの検査を行い、血液疾患、ならびに DIC (血液凝固、線溶性の疾患) を考えなければならない。特に、羊水過多症、多胎、胎盤早期剥離、死産などの場合には DIC を考え、輸血のほかにヘパリン、線維融解酵素、ならびにフィブリノーゲンの適切な使用が急がれる。
5-26-48	1980 (S55)	安永幸二郎 (滋賀医科大学検査部教授)	血管性紫斑症	3. 特殊の治療を要するもの 電撃性紫斑 今日では、消費性凝固障害 (DIC) の一つと考えられている。抗生物質、副腎皮質ステロイド、フィブリノーゲン、新鮮血ないし血小板輸血、ヘパリン、などの投与が行われる。
5-26-49	1980 (S55)	長尾大 (神奈川県子供医療センター血液科科長)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	4. 血液製剤の副作用 肝炎はまず避けられないが、自覚症状のない軽症が多い。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-50	1980 (S55)	榎木勇 (関西医科大学産婦人科教授)	常位胎盤早期剥離	1. 出血性貧血とショック もし、出血傾向がみられ、血沈値 5-15mm/時間以下、出血時間 5-10 分以上であれば、血小板数 10 万-15 万/mm <sup>3</sup> 以下、血中フィブリノーゲン 100-150mg/dl 以下、血清 FDP40-80 μg/ml 以上をたしかめ、DIC の発生を確認して新鮮血輸血、フィブリノーゲン製剤 (4-8g)、トラジロール 30 万単位/6-8 時間) などを与える。
5-26-51	1980 (S55)	品川信良 (弘前大学産婦人科教授)	分娩後出血	3. 血液凝固障害の措置 一番多いのは消費性障害であるので、新鮮血輸血や線維素原輸血のほかに、血小板輸血や保存血輸血が行われる。いわゆる DIC の初期の凝固能亢進期には、少量 (1,500-5,000 単位) のヘパリンが用いられることもある。線溶阻止剤の使用に関しては、これを有害無益とする意見が、最近は多い。
5-26-52	1980 (S55)	諸橋侃 (慶応義塾大学教授・産婦人科)	産科ショック	☆フィブリノーゲン使用の記述なし
5-26-53	1981 (S56)	中島襄 (天理よろず相談所病院産婦人科部長)	常位胎盤早期剥離	4. 凝固障害を示して出血傾向が認められるとき フィブリノーゲン 5-6g (1 筒 1g) 点滴静注、この際、1-2g の少量では効果は期待できない。
5-26-54	1981 (S56)	加々美光安 (航空自衛隊那覇地区病院院長内科)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	1. 先天性凝固因子欠乏症の出血に対して ①補充療法 フィブリノーゲン欠乏症患者にはヒト乾燥フィブリノーゲン (1g/バイアル)、Cohn- I 分画 (500-800mg/バイアル) がある。
5-26-55	1981 (S56)	荒木日出之助 (昭和大学教授・産婦人科)	産科ショック	1. 出血性ショック 血液凝固障害、DIC 傾向を認めれば、フィブリノーゲン 4-6g、トラジロール、ヘパリンなどを用いる。
5-26-56	1981 (S56)	真木正博 (秋田大学教授・産婦人科)	分娩後出血	5. 出血が高度な場合 赤沈の遅延、出血時間の延長、その他 DIC を疑わせる所見があったら、かなり重篤であると考えて、多くの人手を集めるようにする。まず、次のような手段で止血機構の改善を図る 処方例 フィブリノーゲン 3-5g 輸注 3g の輸注で多くの場合必要な線維素原量を補給できる。
5-26-57	1982 (S57)	塚田恒安 (新潟市民病院血液内科科長)	凝固因子欠乏症	4. その他の先天性凝固因子欠乏症 補充材料として新鮮凍結血漿を用いる (10-15ml/体重 kg)。無線維素原血症、ビタミン K 依存因子の欠乏症ではそれぞれ乾燥ヒトフィブリノーゲン、乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体も用いられるが、肝炎の危険は大きい。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-58	1982 (S57)	蔵本敦 (広島大学原爆放射能医学研究所内科教授)	血管内凝固症候群、線溶製出血	5. 補充療法 産科的な一次線溶の亢進を併発している場合には、フィブリノゲン輸注が必要である。 処方例 乾燥ヒトフィブリノゲン 1g/瓶 (溶解液) 静注 1回に 3-8g
5-26-59	1982 (S57)	鳥越正 (山口大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	出血傾向がみられ、赤沈値 5-15mg/時間以下、出血時間 5-10 分以上となれば、血小板数 10 万-15 万/mm <sup>3</sup> 以下、血中フィブリノゲン 100-150mg/dl 以下、FDP40-80 μg/ml 以上を確かめ、DIC と診断して、新鮮血輸血、フィブリノゲン製剤 4-8g、トラジロール 30 万単位/6-8 時間などを投与する。
5-26-60	1982 (S57)	真木正博 (秋田大学教授・産婦人科)	産科ショック	DIC による出血には、フィブリノゲン (3-5g) を使用する。
5-26-61	1982 (S57)	福島努 (福島県立医科大学教授・産婦人科)	分娩後出血	5. 血液凝固異常 凝固異常の臨床所見以外に赤沈、出血時間、プロトロンビン時間、血小板数、フィブリノゲンおよび FDP の定量などにより DIC を確認したら新鮮血、血小板浮遊液、フィブリノゲン、トラジロールなどを輸注する。分娩後出血の多くは established DIC であり、ヘパリンは奏功しない。
5-26-62	1982 (S57)	白幡聡 (産業医科大学小児科助教授)	新生児の出血性疾患	1. ビタミン K 依存性凝固因子欠乏症 出血症状が重篤な場合や未熟児の場合には、第IX因子複合製剤 (PPSB®、クリスマシン®、プロプレックス®など) を 10-20 単位/kg 使用する。
5-26-63	1983 (S58)	白井達男 (東邦大学教授・第1内科)	血管内凝固症候群、線溶性出血	☆補充療法の項に、フィブリノゲンに関する記述なし
5-26-64	1983 (S58)	真木正博 (秋田大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	治療方針 胎児死亡を伴うような定型例では DIC を伴っていることが多いので、赤沈、出血時間などを参考にして、必要なら、分娩前または帝切前にフィブリノゲン (3-5g) の輸注、輸血などで出血傾向を改善させておく必要がある。
5-26-65	1983 (S58)	森憲正 (宮崎医科大学教授・産婦人科)	産科ショック	6. 基礎疾患に対する検査、診断、治療 出血に対しては収縮剤投与、胎盤娩出促進、止血操作などが必要であり、線溶凝固障害が認められる場合はヘパリン、アプロチニン製剤 (トラジロール、レバルゾン、アンチクレイン)、メシル酸ガベキサート (FOY)、トランサミン、フィブリノゲンなど、感染に対しては、抗生物質を投与する。
5-26-66	1984 (S59)	中村克己 (鳥取大学教授・検査部)	血管内凝固症候群と線溶性出血	☆補充療法の項に、フィブリノゲンを使用するという記述なし 「緊急や無を得ないと判断した場合のみ、不足成分の補充を行う。」とのみ記述

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-67	1984 (S59)	藤巻道男 (東京医科大学臨床病理学教授)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	☆補充療法の項に、フィブリノゲンを使用するという記述なし 「新鮮凍結血漿でフィブリノゲンなどの欠乏因子が補充できる」とのみ記述
5-26-68	1984 (S59)	鈴木重統 (北海道大学教授・医療技術短期大学部(産婦人科))	分娩後出血	4. 止血機構に異常がある場合の処置 血管内血液凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation) (DIC) がいちばん多く、しかも established DIC の場合がほとんどであるので、ヘパリンは用いない場合が多い。赤沈1時間値10以下、FDP40 $\mu$ グラム/ml になれば、疑いは濃厚である 処方例 1) フィブリノゲン 3-6g フィブリノゲン 100mg/dl の上昇をはかるには、4g のフィブリノゲンが必要とされる。
5-26-69	1984 (S59)	寺尾俊彦 (浜松医科大学助教授・産婦人科)	産科ショック	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-70	1985 (S60)	神谷忠 (名古屋大学第一内科講師)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	☆「最近、因子製剤の輸注による副作用として、肝炎、エイズ (AIDS) の問題がとりあげられているが、現在、加熱処理をした製剤について臨床治験中であり、近くこれらの製剤に先行される可能性もある」との記述
5-26-71	1985 (S60)	青木延雄(東京医科歯科大学教授・第1内科)	血管内凝固症候群、線溶性出血	4. 補充療法 血小板が1万以下、フィブリノゲンが50 mg/dl 以下、そのほか凝固因子が著しく低下し、致死的な出血が恐れられる場合には、それぞれ、濃縮血小板、他血小板血漿、フィブリノゲン、新鮮凍結血漿などによる補充療法が行われる。
5-26-72	1985 (S60)	清水哲也(旭川医科大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	2. 血液凝固障害 Hb、Ht、フィブリノーゲン、FDP の検査において凝固線溶系の障害が認められる場合は新鮮血、フィブリノーゲン (5-6g) の投与、又は、線溶系亢進状態には抗プラスミン剤としてトラジロール (50-100万単位)、イプロシン 20g の点滴静注を行う。
5-26-73	1985 (S60)	真木正博 (秋田大学教授・産婦人科)	分娩後出血	4. DIC (血管内凝固症候群) 分娩時出血の原因となる DIC に対しては、ヘパリン療法は普通行わない。輸血、フィブリノーゲン (3-5g) 輸注などの補充療法、必要に応じてトランサミン(2-5g)、アプロチニン (30 万-50 万単位)、FOY (100-200mg) を静注する。
5-26-74	1986 (S61)	三上貞昭 (奈良県立医科大学新生児室助教授)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	4. その他の先天性凝固因子欠乏症 無および異常フィブリノゲン血症の出血症状に対するフィブリノゲンの補充には、フィブリノゲン (ミドリ) または、第VIII因子製剤であるクリオプレシビテート剤が用いられる。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-75	1986 (S61)	渡辺清明 (慶應義塾大学講師・中央臨床検査部)	血管内凝固症候群, 線溶性出血	4. 補充療法 血小板数や血液凝固因子が著しく低下しているときは、血小板輸血、全血輸血、フィブリノゲンなどの投与を行う。フィブリノゲン、新鮮凍結血漿などの輸注による凝固因子の補充は、他の方法で止血困難である場合にのみ用いるべきである。
5-26-76	1986 (S61)	本郷基弘 (岡山赤十字病院・産婦人科部長)	常位胎盤早期剥離	4. 出血対策 赤沈遅延、凝固時間延長があればフィブリノゲン 4g-8g を使用する。
5-26-77	1986 (S61)	寺尾俊彦 (浜松医科大学産婦人科助教授)	分娩後出血、産科ショック	☆DIC の治療の項に、補充療法としてフィブリノゲンを使用するという記述はない
5-26-78	1987 (S62)	長尾大 (神奈川県立こども医療センター小児科部長)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	☆先天性無フィブリノゲン血症の項に、「フィブリノゲン製剤もあるが、肝炎などの可能性はより高い」との記述あり。
5-26-79	1987 (S62)	松田保 (金沢大学教授・第3内科)	血管内凝固症候群, 線溶性出血	☆補充療法の項に、「フィブリノゲンの補充は不要である」との記述
5-26-80	1987 (S62)	福田透 (信州大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	1. 母体に対する治療 ②フィブリノゲン 2-6g 点滴静注 (低フィブリノゲン血症の是正)
5-26-81	1987 (S62)	中山道男 (琉球大学教授・産婦人科)	分娩後出血・産科ショック	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-82	1988 (S63)	風間睦美 (帝京大学教授第一内科)	血管内凝固症候群, 線溶性出血	☆補充療法の項には、「補充療法は原則として行わない」との記述あり
5-26-83	1988 (S63)	真木正博 (秋田大学教授・産婦人科)	産科ショック	⑨止血薬 処方例 フィブリノゲン 3-5g/日 止血したらやめる。
5-26-84	1988 (S63)	藤井仁 (東京都立母子保健院副院長)	分娩後出血	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-85	1989 (H1)	月本一郎 (東邦大学第一小児科助教授)	血友病およびフォンウィレブランド病	☆補充療法の項に、「輸注療法の副作用としては、蕁麻疹などアレルギー反応、肝炎、HIV 感染、高フィブリノゲン血症、溶血性貧血、凝固因子に対する抗体の発生などがある」との記述あり。
5-26-86	1989 (H1)	小林紀夫 (群馬大学講師・第3内科)	播種性血管内凝固症候群	3. 補充療法 顕著な出血症状を呈し、血小板や凝固因子の低下が著しい場合、新鮮凍結血漿、血小板、フィブリノゲンなどの補充療法を行うことがある。しかし、不用意に実施すると DIC をむしろ悪化させることが指摘されており、ヘパリン治療に併用するなど注意が必要である。他方、産科合併症の際には、DIC の原因が除去された後の凝固障害の改善にはこれらの補充療法は有用であると考えられている。
5-26-87	1989 (H1)	真木正博 (秋田大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	帝王切開分娩にせよ、経膈分娩にせよ分娩を契機に DIC による大出血を来すことがある。したがって、DIC の有無をチェックし、必要に応じて、輸血、フィブリノゲンや凍結血漿の輸注などで、止血機構を改善しておく必要がある。
5-26-88	1989 (H1)	中山道男 (琉球大学教授・産婦人科)	産科ショック	☆フィブリノゲン使用の記述なし

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-89	1990 (H2)	青木延雄 (東京医科歯科大学教授・第1内科)	播種性血管内凝固症候群	☆補充療法の項に、フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-90	1990 (H2)	中山道男 (琉球大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	治療方針 ②本症の重大な合併症は出血による急性DICと、これに随伴する急性腎不全である。したがって赤沈を早めに計測し、血液の凝固性、出血傾向、血小板、フィブリノーゲン、FDPなど、凝固線溶系の検査を早急に施行し、まずは新鮮血1,000-2,000mlの輸血を行い、必要に応じて以下の投与を行う。 処方例 1) フィブリノゲン 4-6g 点滴静注
5-26-91	1990 (H2)	雨宮章 (聖マリアンナ医科大学産婦人科教授)	産科ショック	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-92	1990 (H2)	浮田昌彦 (倉敷中央病院副院長)	分娩後出血	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-93	1991 (H3)	長尾大 (神奈川県立こども医療センター小児科部長)	血友病	2. その他の血漿分画の併用 原疾患の如何によっては凝固因子の中でもフィブリノーゲンだけが特に著しく低下している場合があり、新鮮凍結血漿の補充のみで対処しえないと判断されれば、フィブリノーゲン分画製剤を輸注し、十分に堅固な止血血栓を作らせるように努めることも大切である。
5-26-94	1991 (H3)	藤村欣吾 (広島大学原爆放射能医学研究所助教授臨床第一(内科)研究部門)	血栓血小板減少性紫斑病	☆治療方針の項に、フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-95	1991 (H3)	福田透 (信州大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-96	1991 (H3)	中林正雄 (東京女子医科大学教授・産婦人科)	産科ショック	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-97	1991 (H3)	寺尾俊彦 (浜松医科大学助教授・産婦人科)	分娩後出血	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-98	1992 (H4)	風間睦美 (帝京大学第一内科教授)	血友病	先天性フィブリノゲン欠乏症 成人にフィブリノゲン製剤 3-8g 静注、2-3日おき
5-26-99	1992 (H4)	太田孝夫 (帝京大学産婦人科教授)	常位胎盤早期剥離	☆補充療法の項に、フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-100	1992 (H4)	田中俊誠 (北海道大学産婦人科助教授)	産科ショック・分娩後出血	☆治療法の項に、フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-101	1994 (H6)	中川雅夫 (京都府立医科大学第二内科教授)	播種性血管内凝固症候群	4. 補充療法 消費製凝固障害が顕著な出血症例(急性白血病、産科的DICなど)では、抗凝固療法を行うとともに血液成分の補充が行われる。この目的で血小板濃縮製剤、フィブリノゲン、新鮮凍結血漿などが用いられる。
5-26-102	1994 (H6)	日高敦夫 (大阪市立母子センター所長)	常位胎盤早期剥離	☆管理方針の項に、フィブリノゲン使用の記述なし

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-103	1995 (H7)	福武勝幸 (東京医科大学臨床病理科教授)	血友病	☆補充療法の項、その他の凝固因子欠乏症の項にフィブリノゲン使用の記述なし
5-26-104	1995 (H7)	丸山征郎 (鹿児島大学臨床検査学教授)	播種性血管内凝固症候群	☆補充療法の項に、フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-105	1995 (H7)	雨宮章 (聖マリアンナ医科大学産婦人科教授)	常位胎盤早期剥離	☆DIC の治療の項に、補充療法としてフィブリノゲンを使用するという記述はない

また、下表に産科領域における『今日の治療指針』のまとめを示す。

図表 5-27 産科領域における『今日の治療指針』の記述

番号	年	著者	所属	フィブリノゲン投与推奨	フィブリノゲン投与量	肝炎感染の記述
5-27-1	1961(S36)	小川玄一	北海道大学教授	×		×
5-27-2	1966(S41)	中津幸男	同愛記念病院	○	4g (最大 10g)	×
5-27-3	1966(S41)	品川信良	弘前大学教授	○	5g	×
5-27-4	1967(S42)	古谷博	東京大学助教授	○	2-4g (最大 10g)	×
5-27-5	1968(S43)	小畑英介	浜田病院	○		×
5-27-6	1968(S43)	九嶋勝司	東北大学教授	○	2-6g	×
5-27-7	1968(S43)	中嶋唯夫	日本医科大学講師	○	1g	×
5-27-8	1969(S44)	小畑英介	浜田病院	○	3g 以上	×
5-27-9	1969(S44)	竹村喬	大阪大学講師	○	1-4g	×
5-27-10	1970(S45)	真木正博	弘前大学助教授	○	2-5g	×
5-27-11	1971 (S46)	大川公康	日本医科大学教授	○	1g ずつ	×
5-27-12	1971 (S46)	林基之	東邦大学教授	○		×
5-27-13	1971 (S46)	鈴木正勝	日本医科大学教授	○		×
5-27-14	1972(S47)	白川光一	香椎病院	○		×
5-27-15	1972 (S47)	川上博	東京女子医科大学教授	○	3g (止血しない場合は 1g ずつ追加)	×
5-27-16	1972 (S47)	西村敏雄	京都大学教授	○	4g	×
5-27-17	1973 (S48)	塚田一郎	関東通信病院	○		×
5-27-18	1973 (S48)	品川信良	弘前大学教授	○	2-5g	×
5-27-19	1973(S48)	藤原幸郎	東京医科大学	○		×
5-27-20	1974(S49)	田中敏晴	井樋病院	○	2-6g	×
5-27-21	1974(S49)	尾島信夫	聖母病院	○		×
5-27-22	1974 (S49)	杉本修	京都大学講師	○	5g 以上	×
5-27-23	1975 (S50)	相馬広明	東京医科大学助教授	○	2-6g	×
5-27-24	1975 (S50)	林基之	東邦大学教授	○	2.5-10g	×
5-27-25	1976 (S51)	福田透	信州大学助教授	○	1-4g	×
5-27-26	1976 (S51)	福島穰	名古屋保健衛生大学教授	○	4-6g	×
5-27-27	1977 (S52)	西村敏雄	京都大学教授	○	4-8g	×
5-27-28	1977 (S52)	杉本修	大阪医科大学教授	○	3-6g	×
5-27-29	1978 (S53)	福田透	信州大学教授	○	2-6g	×
5-27-30	1978 (S53)	品川信良	弘前大学教授	×		×
5-27-31	1979 (S54)	小畑英介	浜田病院	○	3-6g	×
5-27-32	1979 (S54)	鈴木重統	北海道大学講師	○	2-6g	×



番号	年	著者	所属	フィブリノゲン 投与推奨	フィブリノゲン 投与量	肝炎感染の 記述
5-27-33	1979 (S54)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	○	3g	×
5-27-34	1979 (S54)	蜂屋祥一	東京慈恵会医科大学 教授	○		×
5-27-35	1980 (S55)	榎木勇	関西医科大学教授	○	4-8g	×
5-27-36	1980 (S55)	品川信良	弘前大学教授	○		×
5-27-37	1980 (S55)	諸橋侃	慶應義塾大学教授	×		×
5-27-38	1981 (S56)	中島襄	天理よろず相談所病 院	○	5-6g (1-2gの少量 では効果は期 待できない)	×
5-27-39	1981 (S56)	荒木日出之 助	昭和大学教授	○	4-6g	×
5-27-40	1981 (S56)	真木正博	秋田大学教授	○	3-5g	×
5-27-41	1982 (S57)	鳥越正	山口大学教授	○	4-8g	×
5-27-42	1982 (S57)	真木正博	秋田大学教授	○	3-5g	×
5-27-43	1982 (S57)	福島努	福島県立医科大学教 授	○		×
5-27-44	1983 (S58)	真木正博	秋田大学教授	○	3-5g	×
5-27-45	1983 (S58)	森憲正	宮崎医科大学教授	○		×
5-27-46	1984 (S59)	鈴木重統	北海道大学教授	○	3-6g	×
5-27-47	1984 (S59)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	×		×
5-27-48	1985 (S60)	清水哲也	旭川医科大学教授	○	5-6g	×
5-27-49	1985 (S60)	真木正博	秋田大学教授	○	2-5g	×
5-27-50	1986(S61)	本郷基弘	岡山赤十字病院	○	4-8g	×
5-27-51	1986 (S61)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	×		×
5-27-52	1987 (S62)	中山道男	琉球大学教授	×		×
5-27-53	1987 (S62)	福田透	信州大学教授	○	2-6g	×
5-27-54	1988 (S63)	真木正博	秋田大学教授	○	3-5g	×
5-27-55	1988 (S63)	藤井仁	東京都立母子保健院	×		×
5-27-56	1989 (H1)	中山道男	琉球大学教授	×		×
5-27-57	1989 (H1)	真木正博	秋田大学教授	○		×
5-27-58	1990 (H2)	中山道男	琉球大学教授	○	4-6g	×
5-27-59	1990 (H2)	雨宮章	聖マリアンナ医科大 学	×		×
5-27-60	1990 (H2)	浮田昌彦	倉敷中央病院	×		×
5-27-61	1991 (H3)	福田透	信州大学教授	×		×
5-27-62	1991 (H3)	中林正雄	東京女子医科大学教 授	×		×
5-27-63	1991 (H3)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	×		×
5-27-64	1992 (H4)	太田孝夫	帝京大学教授	×		×
5-27-65	1992 (H4)	田中俊誠	北海道大学助教授	×		×
5-27-66	1994 (H6)	日高敦夫	大阪市立母子センタ ー	×		×
5-27-67	1995(H7)	雨宮章	聖マリアンナ医科大 学教授	×		×

図表 5-28 最新産科学 異常編（文光堂）における記載の変遷

番号	年	版	著者	産科的異常出血に対する フィブリノゲン製剤の使用	肝炎感染に 関する記述
5-28-1	1949 (S24)	第1版	真柄正直	記載なし	記載なし
5-28-2	1953 (S28)	第4版	真柄正直	記載なし	記載なし

番号	年	版	著者	産科的異常出血に対する フィブリノゲン製剤の使用	肝炎感染に 関する記述
5-28-3	1954 (S29)	改定第 5 版	真柄正直	記載なし	記載なし
5-28-4	1968 (S43)	改定第 14 版	真柄正直	推奨	記載なし
5-28-5	1969 (S44)	改定第 15 版	真柄正直	推奨	記載なし
5-28-6	1975 (S50)	改定第 16 版	真柄正直	推奨	記載なし
5-28-7	1976 (S51)	改定第 17 版	真柄正直	推奨	記載なし
5-28-8	1981 (S56)	改定第 18 版	真柄正直	推奨	記載なし
5-28-9	1993 (H5)	改定第 19 版	真柄正直 (荒木勤改定)	推奨	記載なし
5-28-10	2002 (H14)	改定第 20 版	荒木勤	記載なし	記載なし

ちなみに、先述したフィブリノゲン製剤の過量投与に対する注意についてであるが、これについても先述の肝炎感染の危険性の報告と同様、文献報告等が複数存在する。以下に、フィブリノゲン製剤投与による肝炎以外の危険性を論じた報告を示す。

図表 5-29 フィブリノゲン製剤投与による肝炎以外の危険性を論じた報告

文献番号	年	出所	内容
5-29-1	1965 (S40)	Rodríguez-Erdmann F. Bleeding due to increased intravascular blood coagulation. hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors (consumption-coagulopathies). <i>The New England Journal of Medicine</i> 1965; 273(25); 1370-1378	Dieckmann が 1936 年に常位胎盤早期剥離ではフィブリノゲン値が低いことを実証し、Moloney らが 1949 年に後天性無線維素原血症の妊婦をフィブリノゲンを用いて治療したとの報告をしてから、無線維素原血症患者にフィブリノゲンを投与することが一般的となったが、Graham ら、Beischer 及び Gigon らなどが、常位胎盤早期剥離又は低線維素原血症患者に対して、フィブリノゲンを投与したところ、血管内血栓が生じたり、全身痙攣により死亡したり、無尿症が生じたりするなど、症状が悪化する例を報告したように、低線維素原血症患者に対するフィブリノゲン投与の安全性には疑問がある旨を記載。
5-29-2	1970 (S45)	松岡松三 (新潟大学医学部第 1 内科), 渡部透「血管内凝固症候群-内科領域を主として-」血液と脈管 1970; 1(2); 149-164	出血と血栓が密接な関連性を有する一連の疾患群があり、以前から悪性腫瘍、白血病、感染症などで多数の血栓が見られることが注目され、著しいフィブリノゲンの減少を来すことから、脱線維素症候群ともいわれているが、単なる低フィブリノゲン血症という一つの現象に止まらず、凝固系の亢進、微小血栓の形成、末梢循環障害による臓器障害、二次的線溶亢進などを包含するものであり、血管内凝固症候群と呼ぶのが適当と考えられていることが記載されている。 また、消費性凝固障害を来す主な疾患としては、感染症、腫瘍、溶血性疾患、脂肪栓塞、肝硬変症、産科的疾患などが挙げられている。そして、凝固過程において消費されるフィブリノゲン、第 V、第 VIII 因子の低下が著しいとの報告が多いが、著者の胃癌又は急性全骨髄性白血病の症例では、第 V 因子、第 VIII 因子、接触因子の現象は著しかったが、プロトロンビン、第 VII 因子の現象はそれより軽度であり、第 X 因子が減少した症例は少なく、フィブリノゲンは、胃癌例では正常範囲にあるものが多く、減少しても 100mg/dl 前後で著しい減少は認められなかったことが記載されている。さらに、治療法としては、出血、血栓の原因の除去、血栓による臓器障害に対する治療、末梢循環不全の改善などを行う必要があり、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、禁忌であることが記載されている。
5-29-3	1973 (S48)	一戸喜兵衛 (和歌山県立医科大学産婦人科), 吉田裕「常位胎盤早期剥離」産婦人科治療 1973; 26(6); 675-679	常位胎盤早期剥離にみられる血液凝固障害は、臨床的には、初期の血液凝固亢進期に続く凝固能低下期で遭遇し、線維素原量が低線維素原血症の基準である 150mg/dl 以下の場合には、凝固因子の補充のため新鮮血輸血や線維素原 3g から 5g の静注を行うが、血小板低下及び多因子性の凝固障害も合併するため、輸血をするにしても新鮮血が望ましいこと、線維素原静注は最小限に止め、過剰投与により血管内血液凝固を亢進させ再び線維素原の消耗を誘発する危険に注意すべきであることを記載
5-29-4	1976 (S51)	松田保 (東京都老人総合研究所生理学部臨床第 2, 東京都養育院付属病院) 『DIC 症候群』中外医学社; 1976. p.204-207	DIC の補充療法について、フィブリノゲン投与は全く無効で、血液又は血漿分画製剤の輸注は、出血性素因を軽減する方向には働かず、むしろ血栓の材料を補給して DIC 症候群の進行を促進する方向に作用すると考えられると記載。
5-29-5	1978 (S53)	寺尾俊彦 (浜松医科大学産婦人科), 小林隆夫「DIC の診断と治療」産婦人科治療 1978; 37(6); 664-669	DIC に対する補充療法として、輸血や線維素原の投与は、更に DIC を悪化させる可能性があるとも指摘されていることから、臨床症状や検査所見を勘案し過量投与にならないよう調整する必要があることが記載されている。

文献番号	年	出所	内容
5-29-6	1981 (S56)	Bonnar F. Haemostasis and coagulation disorders pregnancy. In: Atthur L. Bloom, Duncan P. Thomas, editors. <i>Haemostasis and Thrombosis</i> . Churchill Livingstone; 1981.	産科における血液凝固障害及び重篤な出血は、胎盤早期剥離、羊水栓塞症、死亡胎児停留又は稽留流産などを素因として生じ、この際、血管内凝固及び繊維素溶解により凝固因子及び血小板が消費される結果として、止血障害が現れることが明らかにされていることが記載されている。また、胎盤早期剥離は、ほとんどの産科で凝固不全のもっとも一般的な原因となっており、その剥離の程度及び胎盤出血が著しいほど止血障害が現れやすいこと、フィブリノゲンが著しく減少している場合には、通常、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子及び血小板も減少しており、この凝固因子の減少に伴い、フィブリン分解産物等が上昇し、これが循環内に流入することにより抗凝固作用が働くことが記載されている。そこで、これを前提として、胎盤早期剥離においては、循環血液量減少性ショックは血管内凝固を亢進することから、循環血液量を十分に修復することが、血管内凝固からフィブリン溶解への過程を予防するための重要な要素であり、重症な出血や凝固障害がある場合には、新鮮血を輸血し、これを入手できない場合には、フィブリノゲンおよびアンチトロンビンⅢを補充できる新鮮凍結血漿を用いるべきであり、濃縮フィブリノゲンは、その投与後にアンチトロンビンⅢを急激に減少させ、血管内凝固を悪化させ得ることから避けるべきことなどが記載されている
5-29-7	1983 (S58)	雨宮章（聖マリアンナ医科大学産婦人科）「産婦人科領域のDICとその対策」産婦人科の実際 1983; 32(1); 3-10	産科領域のDICに対する療法として、フィブリノゲン製剤の投与については、DICの発生機序から考えて、他科領域ではDICを助長するおそれがあることからむしろ禁忌と考えられているが、広範な創面を有し、大出血を伴う産科領域では、できる限り早急に止血することは患者の予後に有利と考えられ、この点が他科領域のDICと異なると思われること、過量投与はDICを助長させるおそれがあるため慎重な判断が必要であること、大出血に対する予防的投与は、DICを医原的に発生させる可能性があり非常に危険であることから行ってはならないこと、その他の補充療法としては、新鮮凍結血漿及びクリオプレシピテートも利用価値が高いとされていることを記載。
5-29-8	1983 (S58)	神前五郎（東京都立駒込病院）「DICとその治療」外科治療 1983; 49(4); 398-406	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。
5-29-9	1983 (S58)	寺尾俊彦（浜松医科大学産婦人科）「産科ショックとDIC」産婦人科の世界 1983; 35(9); 883-889	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。
5-29-10	1983 (S58)	鈴木正彦（杏林大学産科婦人科）、阿部穰、岡宮久明「DIC症候群」産婦人科の世界 1983; 35(1); 15-20	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。
5-29-11	1985 (S60)	松田保（金沢大学医学部第3内科）「治療総論」臨床病理 1985; 63(臨時増刊); 79-89	フィブリノゲンは、それのみでは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。
5-29-12	1988 (S63)	寺尾俊彦（浜松医科大学産婦人科）、朝比奈俊彦「特集産科DIC治療の実際」臨床婦人科産科 1988; 42(8); 735-738	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。

文献番号	年	出所	内容
5-29-13	1988 (S63)	Blood coagulation and its disorders in pregnancy. In: Bryan M. Hibbard(UK). <i>Principles of Obstetrics</i> . Butterworth & Co. (Publishers) Ltd; 1988.	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。
5-29-14	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」日本臨床 1993; 51(1); 79-85	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。
5-29-15	2003 (H15)	高松純樹（名古屋大学医学部附属病院輸血部）「DIC の治療」総合臨床 2003; 52(5); 1671-1676	補充療法の項目で、APL や産科的 DIC ではフィブリノゲン製剤が有効であること、クリオプレシピテートはフィブリノゲン以外に第VIII因子、第IX因子、フィブロンネクチンなどを含有しており、フィブリノゲン製剤のかわりに欧米でよく用いられていること、新鮮凍結血漿はすべての凝血因子の補給に用いられるが、フィブリノゲン値を止血レベルである 150mg/dl 以上に維持できるように投与することは大量の血漿が必要になることから、フィブリノゲン製剤、あるいはクリオプレシピテートが必要であることなどを記載。また、抗凝固療法を行わずに一方的に補充療法を行うことはかえってか凝固状態をもたらすので決して行ってはならないと述べる。

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 5-30 フィブリノゲン製剤の危険性に関する各専門領域の認識の変遷

年代	フィブリノゲン製剤による肝炎感染の報告	肝臓専門分野による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。	肝炎の予後の重篤性に関しては認識されておらず、肝炎感染の危険性についても、血液製剤には一般的に存在するという認識はあったが、それ以上の認識はなかった。 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	肝臓専門分野による 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。	慢性肝炎については、難治性ではあるものの、従前に考えられていたほど予後不良ではなく、肝硬変に進展する例もあるが、多くの場合は社会復帰が可能であるという報告がなされた。また、1974 (S49)年には、非 A 非 B 型肝炎ウイルスの存在が示唆された。	肝炎の予後の重篤性に関しては認識されておらず、肝炎感染の危険性についても、血液製剤には一般的に存在するという認識はあったが、それ以上の認識はなかった。 また、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】	レトロプロスペクティブ研究により、非 A 非 B 型肝炎が高率に慢性化すること非 A 非 B 型肝炎が慢性化することが認識された。また慢性肝炎から肝硬変に進展する例も多く報告され、プロスペクティブ研究によっても慢性肝炎の肝硬変への進展例が報告された。ただ、慢性肝炎の長期予後の解明のためには、より長期の観察が必要と考えられていた。	肝炎の予後の重篤性に関しては依然として認識されておらず、フィブリノゲン製剤による肝炎感染についての認識はほとんど進展していないと考えられる。 また、フィブリノゲン製剤については、そ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。他方、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。	昭和 40 年代前半 (1970～1974) 同様、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、フィブリノゲン製剤の使用が減少していったと考えられる。

年代	フィブリノゲン製剤による 肝炎感染の報告	肝臓専門分野による 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 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。	昭和 50 年代 (1975~1984) に引き 続き、非 A 非 B 型肝炎 の慢性化例、肝硬変進 展例が集積されていっ た。 C 型肝炎ウイルスゲノ ムのクローニングをき っかけに、C 型肝炎の 診断が可能となり、こ れにより従前は非 A 非 B 型肝炎として研究さ れていた慢性肝炎の多 くが C 型肝炎であるこ とが判明した。	青森での集団肝炎感染 事件以降、フィブリノ ゲン製剤による肝炎感 染の危険性の認識が急 速に広まった。しかし、 その認識についてはこ の時点においても十分 とは言えず、「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り ない。」という論調の論 文も見られる。 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。	—

## ii) 医療現場の認識および対応

項目(2)-2)-ii)で述べたように、当該血液製剤による肝炎感染に関しては、昭和30年代(1955~)から報告されており、国内における報告数も少なくない。それにもかかわらず、項目(3)-3)-ii)で述べたとおり、『今日の治療指針』や著名な教科書等には、当該血液製剤による肝炎感染の危険性に関する記載はなく、医療現場での認識は不十分であったと考えられる。これは、ある専門分野で得られた最新の情報が他の専門分野に十分に伝達されていないこと、また伝達されるのに時間を要することが大きな原因であると考えられる。さらに、当該血液製剤の投与は産科や外科等の分野で主に行われていたと考えられるが、肝炎の診断を行うのは主に内科分野であり、投与を行う分野と診断を行う分野が異なっているため、医療現場レベルでは肝炎の発症と当該血液製剤の投与の因果関係を把握しにくい状況であったと考えられる。このことも医療現場の認識が十分に行われなかった原因の一つとして考えられる。

ただし、医療現場の医師の肝炎感染に関する意識について実際に記された資料としては、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（東京医科大学、内科）らの以下の意見陳述<sup>515253</sup>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）

<sup>51</sup>小林隆夫『陳述書』2005(H17)年2月4日（東京乙A173）

<sup>52</sup>寺尾俊彦『陳述書』2004(H16)年8月6日（東京乙A149）

<sup>53</sup>青木延雄『意見書』2004(H16)年7月2日（東京甲A202）



### 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<sup>54</sup>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

<sup>54</sup> 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、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、研修ノートを配布していた。</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<sup>55</sup>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。

---

<sup>55</sup> 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ならず、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<sup>56</sup>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る。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る。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。

---

<sup>56</sup> 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える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。

参考 2 : フィブリノゲン製剤の有用性についての主な報告

図表 5- 35 フィブリノゲン製剤の有用性・危険性に関する主な報告

※下記文献には、本編にて示された文献も含まれる

文献番号	年	出所	内容
5-35-1	1957 (S32)	Graham JH(USA), Emerson CP, Anglem TJ. Postoperative hypofibrinogenemia: diffuse intravascular thrombosis after fibrinogen administration. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1957; 257(3):101-104	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。
5-35-2	1959 (S34)	川上博(鹿児島市立病院産婦人科) 「産科領域に於ける無線維素原血症」 産婦人科の実際 1959; 8(5); 349-355	Fibrinogen の静注は確実な効果を有し、大体 30 分から 60 分で止血すること、現在わが国では Fibrinogen を入手することができず極めて不安である旨を記載。
5-35-3	1959 (S34)	田村久彌(沼津緑町病院) 「無線維素原血症」 日本産科婦人科学会雑誌 1959; 11(8); 186-198	無線維素原血症について、大量の輸血とフィブリノゲン (3g から 5g) の注射がなし得る唯一の手段であり、単なる輸血だけでは往々その出血を止めることができないことを記載。
5-35-4	1963 (S38)	Cronberg S(Sweden), Belfrage S, Nilsson IM. Fibrinogen-transmitted hepatitis. <i>The Lancet</i> 1963; 1(7288); 967-969	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
5-35-5	1965 (S40)	Rodriguez-Erdmann F. Bleeding due to increased intravascular blood coagulation. hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors (consumption-coagulopathies). <i>The New England Journal of Medicine</i> 1965; 273(25); 1370-1378	Dicekman が 1936 年に常位胎盤早期剥離ではフィブリノゲン値が低いことを実証し、Moloney らが 1949 年に後天性無線維素原血症の妊婦をフィブリノゲンを用いて治療したとの報告をしてから、無線維素原血症患者にフィブリノゲンを投与することが一般的となったが、Graham ら、Beischer 及び Gigon らなどが、常位胎盤早期剥離又は低線維素原血症患者に対して、フィブリノゲンを投与したところ、血管内血栓が生じたり、全身痙攣により死亡したり、無尿症が生じたりするなど、症状が悪化する例を報告したように、低線維素原血症患者に対するフィブリノゲン投与の安全性には疑問がある旨を記載。
5-35-6	1967 (S42)	百瀬和夫(東邦大学産婦人科) ほか 「正常位胎盤早期剥離におけるショック」 産婦人科の実際 1967; 16(3); 203-211	胎盤早期剥離の治療方法として、精製人 Fibrinogen 製剤の注射については、若干の例外はあるかもしれないが、胎盤早期剥離の凝固障害にはほとんど特効的な効果を持つとされており、本邦でも近年製品化されるに至ったので、地区ごとに depot として 10g 程度常備しておくことが望ましいと記載。
5-35-7	1967 (S42)	二之宮景光(東京大学輸血部) ほか 「輸血源よりみた血清肝炎発生に関する考察」 日本輸血学会雑誌 1967; 14(4・5・6); 184-185	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 症例に肝炎の発生を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
5-35-8	1968 (S43)	真木正博(弘前大学産婦人科), 小宅教之, 小川克弘 「正常位胎盤早期剥離の臨床」 産婦人科治療 1968; 17(1); 14-20	低線維素原血症の疑いがある場合には、出血量や出血時間を指標にしながらできるだけ新鮮血を輸血すること、輸血は保存血でも良いが、止血に必要な血小板、第 V 因子などは不足すること、線維素原を 3g から 6g は注射することは低線維素原血症による出血傾向の改善に極めて効果的であることなどを記載

文献番号	年	出所	内容
5-35-9	1968 (S43)	二之宮景光 (東京大学胸部外科) ほか 「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 1968; 16(4・5); 119-121	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の中で、3例について発生を認めたとし、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。
5-35-10	1969 (S44)	島田信宏 (国際聖母病院産婦人科) 「分娩周辺期の出血-産科ショック-」 助産婦 1969; 23(5); 24-37	無フィブリノーゲン血症の治療は、出血対策のほかにフィブリノーゲン自体を投与する必要があるとした上で、フィブリノーゲンが入手できないときは、乾燥血漿や新鮮血輸血でも代用として役に立つと記載している。
5-35-11	1969 (S44)	村上元孝 (金沢大学村上内科) ほか 「Consumption-Coagulopathy」 臨床血液 1969; 10(2); 110-118	消費性凝固障害の治療としては、輸血及びフィブリノーゲンの輸注などが凝血因子の補給は出血症状に対しては無効なことが多く、ヘパリンのような抗凝固薬の投与が疾患の本質からも効果が期待されるが、その投与方法、効果に関してはいまだに一致した結論が得られていないと記載。
5-35-12	1970 (S45)	真木正博 (弘前大学医学部産科婦人科) 「産科的低繊維素原血症の臨床的考察」 日本医事新報 1970; 別刷(2387); 13-17	産科的低線維素原血症の治療として、第一には輸血 (新鮮血が望ましい。) を行うが、輸血だけでは不足した線維素原を補うことができないため、フィブリノーゲン 3g から 5g を静注することを記載。
5-35-13	1970 (S45)	松岡松三 (新潟大学医学部第1内科), 渡部透 「血管内凝固症候群-内科領域を主として-」 血液と脈管 1970; 1(2); 149-164	出血と血栓が密接な関連性を有する一連の疾患群があり、以前から悪性腫瘍、白血病、感染症などで多数の血栓が見られることが注目され、著しいフィブリノーゲンの減少を来すことから、脱繊維素症候群ともいわれているが、単なる低フィブリノーゲン血症という一つの現象に止まらず、凝固系の亢進、微小血栓の形成、末梢循環障害による臓器障害、二次的線溶亢進などを包含するものであり、血管内凝固症候群と呼ぶのが適当と考えられていることが記載されている。 また、消費性凝固障害を来す主な疾患としては、感染症、腫瘍、溶血性疾患、脂肪栓塞、肝硬変症、産科的疾患などが挙げられている。そして、凝固過程において消費されるフィブリノーゲン、第V、第VIII因子の低下が著しいとの報告が多いが、著者の胃癌又は急性全骨髄性白血病の症例では、第V因子、第VIII因子、接触因子の現象は著しかったが、プロトロンビン、第VII因子の現象はそれより軽度であり、第X因子が減少した症例は少なく、フィブリノーゲンは、胃癌例では正常範囲にあるものが多く、減少しても 100mg/dl 前後で著しい減少は認められなかったことが記載されている。さらに、治療法としては、出血、血栓の原因の除去、血栓による臓器障害に対する治療、末梢循環不全の改善などを行う必要があり、輸血及びフィブリノーゲンの単独投与は、血栓の材料を供給することになるため、禁忌であることが記載されている。
5-35-14	1971 (S46)	川上博 (東京女子医科大学産科婦人科) 「産科ショックとその対策」 産婦人科治療 1971; 22(1); 1-7	いわゆる弛緩出血と呼ばれるものの中には線維素原減少性出血がかなり含まれていると考えられ、これは線維素原を補給しない限り輸血その他のいかなる治療を行ってもその出血は停止することがないから、早期に線維素原を補給する必要があると記載。
5-35-15	1971 (S46)	Sutton DM.(USA) et al. Intravascular coagulation in abruptio placentae. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 1971; 109(4); 604-614	凝固因子濃縮製剤、特にフィブリノー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。

文献番号	年	出所	内容
5-35-16	1972 (S47)	Waxman B(USA), Gambrill R. Use of heparin in disseminated intravascular coagulation. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 1972; 112(3); 434-438	常位胎盤早期剥離 10 症例における凝固及びフィブリノゲン溶解系並びに血小板の機能の研究より、新鮮全血輸血及び、血小板を含む止血成分を十分補うことで循環血液量減少の状態を是正することがもっとも合理的な治療法であると考えられること、多量の出血があり、放血の危険が迫っていない限り、フィブリノゲン投与や輸血をする必要はほとんどなく、フィブリノゲン投与は他の枯渇した凝固因子の不足を補うことができないこと、病態の背景には凝固系が全体的に活性化することにあるから、抗凝固治療法によりこれを抑えることは理に適っていることなどから、従来のフィブリノゲン投与から抗凝固剤であるヘパリンの投与に変化してきたことなどを記載。
5-35-17	1973 (S48)	一戸喜兵衛 (和歌山県立医科大学産婦人科), 吉田裕 「常位胎盤早期剥離」 産婦人科治療 1973; 26(6); 675-679	常位胎盤早期剥離にみられる血液凝固障害は、臨床的には、初期の血液凝固亢進期に続く凝固能低下期で遭遇し、線維素原量が低線維素原血症の基準である 150mg/dl 以下の場合には、凝固因子の補充のため新鮮血輸血や線維素原 3g から 5g の静注を行うが、血小板低下及び多因子性の凝固障害も合併するため、輸血をするにしても新鮮血が望ましいこと、線維素原静注は最小限に止め、過剰投与により血管内血液凝固を亢進させ再び線維素原の消耗を誘発する危険に注意すべきであることを記載
5-35-18	1975 (S50)	真木正博 (弘前大学医学部産科婦人科) 「産婦人科領域における出血」 診断と治療 1975; 63(5); 769-773	(新鮮血、フィブリノゲン、抗プラスミン剤について) これらは血管内血液凝固症候群を促進する可能性があるが、著明な貧血や出血傾向がある場合はそれ自身が死亡につながるため、躊躇することなく十分量を使用すべきであると記載。
5-35-19	1975 (S50)	真木正博 (弘前大学医学部産科婦人科) 「DIC の治療」 日本臨牀 1975; 33(12); 43-49	DIC による消費性凝固障害に対する補充療法として、諸種の凝固因子を十分に含んでいる新鮮血輸血がよいが、消費性凝固障害であっても必ずしも出血を伴うとは限らないことから、出血や著明な貧血でなければ、輸血の必要はないこと、線維素原の低下が著明な場合はフィブリノーゲン (ミドリ十字) を追加補充し、線維素原濃度を約 150mg/dl まで上昇させることが望ましいこと、輸血や線維素原の輸注は、DIC を更に悪化させないかとの心配もあるので、止血してしまったら補充療法も切り上げるのが良いと考えることを記載。
5-35-20	1976 (S51)	松田保 (東京都老人総合研究所生理学部臨床第 2, 東京都養育院付属病院) 『DIC 症候群』中外医学社; 1976. p.204-207	DIC の補充療法について、フィブリノゲン投与は全く無効で、血液又は血漿分画製剤の輸注は、出血性素因を軽減する方向には働かず、むしろ血栓の材料を補給して DIC 症候群の進行を促進する方向に作用すると考えられると記載。
5-35-21	1978 (S53)	寺尾俊彦 (浜松医科大学産婦人科), 小林隆夫 「DIC の診断と治療」 産婦人科治療 1978; 37(6); 664-669	DIC に対する補充療法として、輸血や線維素原の投与は、更に DIC を悪化させる可能性があるとも指摘されていることから、臨床症状や検査所見を勘案し過量投与にならないよう調整する必要があることが記載されている。
5-35-22	1978 (S53)	寺尾俊彦 (浜松医科大学産婦人科) 「ショック, 生体防衛能力低下と輸血」 産婦人科の世界 1978; 30(5); 13-16	ショックの末期では、いずれのショックでも血管内血液凝固症候群 (DIC) が発生し、前身の末梢血管に微細血栓が形成されると、血中の各種凝固因子 (特にフィブリノーゲン、第Ⅷ因子が消費されやすい。) や血小板が消費され、出血部位の止血が困難になること、止血を目的とした輸血には新鮮血が用いられるほか、血小板以外の凝固因子を補う目的では新鮮凍結血漿を使用することを記載。また、止血を目的とした血液製剤にはその他にフィブリノーゲンや AHG 製剤があり、産科では、現在 DIC として取り扱われる症候群がかつては産科的低線維素原血症と呼ばれ、フィブリノーゲンの低下のみが注目されてきたことから、フィブリノーゲン輸注の必要性が強調されてきたが、現在では DIC が起こるとフィブリノーゲンのみならず血小板数なども低下するため、むしろ新鮮血を輸注した方がよいとされていることを記載。

文献番号	年	出所	内容
5-35-23	1978 (S53)	高木輝(九州大学医学部第1外科),大里敬一「外科領域におけるDIC」臨床病理 1978; 32(臨時増刊); 153-166	DICの症状や経過には、部門ごとに多少差があること、DICの治療としては、基礎疾患の除去、ヘパリンの使用、欠乏因子の補給の3点が考慮されなければならないこと、欠乏因子の補充療法においては、極端な出血増加がない限り根気強くヘパリン使用を続けながら循環障害の改善に努めると同時に、新鮮凍結血漿による凝固因子の補給や血小板輸注による補充療法を行うことなどを記載。
5-35-24	1978 (S53)	吉利和 訳『ハリソン内科書 第8版』廣川書店; 1978.	正常血漿中のフィブリノゲン値は、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がことが記載されている。 また、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。
5-35-25	1979 (S54)	坂元正一(東京大学医学部産婦人科),中村正雄,佐藤和雄「産科領域とDIC」医学のあゆみ 1979; 109(13); 927-933	産科領域のDICの多くは消費性凝固障害の状態であるから、新鮮血輸血が理想的であるが、必要に応じて新鮮血漿輸血、血小板輸血、fibrinogen 製剤、アンチトロンビンⅢ製剤の投与などの補充治療を行うことと記載。
5-35-26	1979 (S54)	真木正博(秋田大学医学部産婦人科)ほか「産科における急性DICの臨床95例から」汎発性血管内血液凝固症調査研究班『昭和53年度事業績集報告』1979; p.18-22	フィブリノーゲンの使用や抗プラスミン剤の使用はDICを悪化させるのではないかと心配はあるが、差し当たっての問題は止血させることであり、出血死から免れることであり、極端に言えば、輸血自体もDICを悪化させる危険性はあること、95症例のほとんどの症例に輸血、フィブリノーゲンの輸注、抗プラスミン剤の使用を行ってきたが、患者の止血による一次死亡を考えながら、今後もこの方針を変えるつもりはない旨を記載。
5-35-27	1980 (S55)	赤羽賢浩(東京都臨床医学総合研究所肝炎部門研究部)ほか「チンパンジーを用いたヒトNon-A, Non-B型肝炎の感染実験・血漿分画製剤(Fibrinogen)による継代感染実験」肝臓 1980; 21(1); 78	ヒトに非A非B型肝炎を起こすという臨床的事実が確認されているロットのフィブリノゲン製剤10mlを静脈内に接種して経過を観察し、その第1代感染チンパンジーの血清を第2代チンパンジーに静脈注射して経過を観察し、第2代感染チンパンジーの血清を第3代チンパンジーに静脈注射して経過を観察したところ、いずれも非A非B型肝炎発症を確認したことを記載。
5-35-28	1981 (S56)	寺尾俊彦(浜松医科大学産婦人科),尾池純子,能登裕志「羊水塞栓症」産婦人科MOOK 1981; 16; 187-197	羊水塞栓症について、最近では、フィブリノーゲンの使用は、よほど大量に出血した時以外は、使用しない方が賢明であるとの意見に傾いてきていること、発症すれば急速な転帰をとることが多いため、いたずらに手をこまねくことになりやすいので、不断のショック対策を講じておく必要があることなどを記載。
5-35-29	1981 (S56)	小林隆夫 ほか「最近経験したDICの3例」産婦人科・新生児血液 1981; 5(1); 95-96	DICが進行していたことから、ヘパリンを用いず、新鮮血輸血を施行しながら抗線溶液であるトラジロール、腎不全に対するラシックスなどを投与した後、子宮内死亡胎児の娩出を行うなどした結果、患者を救命することができた旨を記載。

文献番号	年	出所	内容
5-35-30	1981 (S56)	Bonnar F. Haemostasis and coagulation disorders pregnancy. In: Atthur L. Bloom, Duncan P. Thomas, editors. <i>Haemostasis and Thrombosis</i> . Churchill Livingstone; 1981.	産科における血液凝固障害及び重篤な出血は、胎盤早期剥離、羊水栓塞症、死亡胎児停留又は稽留流産などを素因として生じ、この際、血管内凝固及び繊維素溶解により凝固因子及び血小板が消費される結果として、止血障害が現れることが明らかにされていることが記載されている。また、胎盤早期剥離は、ほとんどの産科で凝固不全のもっとも一般的な原因となっており、その剥離の程度及び胎盤出血が著しいほど止血障害が現れやすいこと、フィブリノゲンが著しく減少している場合には、通常、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子及び血小板も減少しており、この凝固因子の減少に伴い、フィブリン分解産物等が上昇し、これが循環内に流入することにより抗凝固作用が働くことが記載されている。そこで、これを前提として、胎盤早期剥離においては、循環血液量減少性ショックは血管内凝固を亢進することから、循環血液量を十分に修復することが、血管内凝固からフィブリン溶解への過程を予防するための重要な要素であり、重症な出血や凝固障害がある場合には、新鮮血を輸血し、これを入手できない場合には、フィブリノゲンおよびアンチトロンビンⅢを補充できる新鮮凍結血漿を用いるべきであり、濃縮フィブリノゲンは、その投与後にアンチトロンビンⅢを急激に減少させ、血管内凝固を悪化させ得ることから避けるべきことなどが記載されている。
5-35-31	1982 (S57)	Ashley T. Coopland Coagulation defects. In: William J. Dignam, editor. <i>Obstetrics and Gynecology Fourth Edition</i> ; 1982.	DIC の治療法について、従来は、重要と考えられていたフィブリノゲンを投与する治療法については、フィブリノゲンは消失した凝固因子の一つに過ぎないほか、肝臓がフィブリノゲンを回復させる能力はほぼ無制限であるから、このような治療法は、必要がないことが記載されている。
5-35-32	1983 (S58)	雨宮章 (聖マリアンナ医科大学産婦人科) 「産婦人科領域の DIC とその対策」 産婦人科の実際 1983; 32(1); 3-10	産科領域の DIC に対する療法として、フィブリノゲン製剤の投与については、DIC の発生機序から考えて、他科領域では DIC を助長するおそれがあることからむしろ禁忌と考えられているが、広範な創面を有し、大出血を伴う産科領域では、できる限り早急に止血することは患者の予後に有利と考えられ、この点が他科領域の DIC と異なると思われること、過量投与は DIC を助長させるおそれがあるため慎重な判断が必要であること、大出血に対する予防的投与は、DIC を医原的に発生させる可能性があり非常に危険であることから行ってはならないこと、その他の補充療法としては、新鮮凍結血漿及びクリオプレシピテートも利用価値が高いとされていることを記載。
5-35-33	1983 (S58)	神前五郎 (東京都立駒込病院) 「DIC とその治療」 外科治療 1983; 49(4); 398-406	DIC の治療として、基礎疾患の除去、抗凝固療法、補充療法、抗線溶療法があり、抗凝固剤としては、ヘパリンと FOY が使用されること、補充療法としては、輸血や新鮮凍結血漿が輸注が有効であり、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。
5-35-34	1983 (S58)	寺尾俊彦 (浜松医科大学産婦人科) 「産科ショックと DIC」 産婦人科の世界 1983; 35(9); 883~889	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。
5-35-35	1983 (S58)	池ノ上克 (鹿児島市立病院周産期医療センター) , 鮫島浩 「母体の出血傾向出現例に対する治療」 周産期医学 1983; 13(4); 525-529	産科 DIC の補充療法として、従来しばしば用いられてきた fibrinogen 製剤は、血清肝炎を起こす危険性が高いことから最近では避ける傾向にあると記載。



文献番号	年	出所	内容
5-35-36	1983 (S58)	鈴木正彦 (杏林大学産科婦人科), 阿部穰, 岡宮久明 「DIC 症候群」 産婦人科の世界 1983; 35(1); 15-20	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。
5-35-37	1983 (S58)	吉原なみ子 (国立予防衛生研究所血液製剤部) 「供血者の選択に必要な検査」 Medical Technology 1983; 11(7)臨時増刊; 592-601	直近3年間の非A非B型肝炎発症率の上昇の原因の一つに、平均輸血量とくに血液成分輸血 (血液成分製剤) の増加があると思われること、加熱人血漿蛋白及びアルブミンは輸血後肝炎の原因になりにくい、血漿、特にグロブリン製剤、フィブリノゲン、凝固性剤などは輸血後肝炎と大いに関連があり、これらの製剤の使用量急増は、非A非B型肝炎の増加の一端を担っているかもしれないと記載。
5-35-38	1984 (S59)	横井泰 (東京大学胸部外科) ほか 「凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について」 日本輸血学会雑誌 1984; 30(5); 370-371	東大胸部外科教室において、濃縮凝固因子製剤の投与を試みた結果、肝機能障害例の多発をみたことから、その追跡調査を行った報告であり、肝炎発生率は、凝固因子製剤と輸血併用の場合57%、凝固因子製剤のみの利用の場合33%、輸血のみの場合2%であったこと、凝固因子製剤別の肝炎発生率は、フィブリノゲン製剤57%、クリスマシン82%、AHF (乾燥抗血友病人グロブリン) 88%、クリオブリン60%、コンコエイト40%となったが2剤以上併用した症例が多いため、ある凝固因子製剤の肝炎発症率の高さは併用されることの多かった他剤による可能性があることを記載した上で、凝固因子製剤投与における肝炎発生率は驚くべき高さであり、以降教室では凝固因子製剤投与に関してきわめて慎重に対処することとしていると述べる。
5-35-39	1985 (S60)	寺尾俊彦 (浜松医科大学産婦人科) 「妊娠時の血液性状の変化フィブリノーゲン」 産婦人科・新生児血液 1985; 9(5); 445-455	今日ではDICに治療におけるフィブリノーゲンの占める位置も以前ほど絶対的なものではなくなったものの、DICの診断上は欠かせない物質であること、産科領域のDICでは、他科領域のそれとは異なり、フィブリノーゲンの低下が著明であることには変わりはないことを記載。
5-35-40	1985 (S60)	松田保 (金沢大学医学部第3内科) 「治療総論」 臨床病理 1985; 63(臨時増刊); 79-89	フィブリノゲンは、それのみでは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。
5-35-41	1987 (S62)	松田保 (金沢大学医学部第3内科) 「DICとその治療」 臨床科学 1987; 23(6); 680-687	DICの補充療法として、フィブリノゲンの輸注はあまり意味がないこと、最も著明に低下し、出血とも関連するのは、血小板及びプロトロンビンであるため、プロトロンビンを含む新鮮凍結血漿の補充がむしろ有効であることを記載。
5-35-42	1988 (S63)	真木正博 (秋田大学医学部産科婦人科) 「フィブリノゲンと産科出血」 医学のあゆみ 1988; 145(11); 736-738	DICによる消費性凝固障害に対する治療法としては、①基礎疾患の排除、②これが困難な場合の抗凝固治療法、③抗蛋白分解酵素療法、④補充療法、⑤フィブリノゲン療法があることを記載。 フィブリノゲン療法について、「産科のDICの患者の中にはフィブリノゲンが著減し、致死的な出血をみるのがまれではなく、このような場合、もちろん輸血も行うが、最終的基質であるフィブリノゲンの補充は量的にも時間的にも効果的に行わなければならない。このときに及んで、輸血さえていけば理論的に凝固因子が補えるのだから、フィブリノゲンを含めて成分輸血は不要と考える産科医はほとんどいないのではないか」との旨を述べ、外国の教科書ではクリオプレシペートをを用いるのが肝炎発生防止の意味では有利としているが、フィブリノゲンの含有量には大差があるし、コスト的にも高価であることを記載。

文献番号	年	出所	内容
5-35-43	1988 (S63)	寺尾俊彦, 朝比奈俊彦 「特集産科 DIC 治療の実際」 臨床婦人科産科 1988; 42(8); 735-738	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。
5-35-44	1988 (S63)	Blood coagulation and its disorders in pregnancy. In: Bryan M. Hibbard(UK). <i>Principles of Obstetrics.</i> Butterworth & Co. (Publishers) Ltd; 1988.	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 (11 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。
5-35-45	1989 (H1)	「研修ノート No.35 産科における救急処置」 社団法人 日本母性保護医協会, 1989	DIC の治療法の補充療法について、保存血、新鮮血、新鮮凍結血漿及び血小板輸血を行って凝固因子を補充し、フィブリノーゲンは止血困難な場合に用い、3g 使用するが、肝炎ウィルスが完全には除去されていないので慎重投与が必要と記載されている。
5-35-46	1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky. Coagulation defects in pregnancy. In: SA Turnbull, G Chamberlain, editors. <i>Obstetrics;</i> Churchill Livingstone; 1989.	DIC を伴う産科的出血の場合、フィブリノゲンが欠乏することはよく知られているが、フィブリノゲンの欠乏を重視しすぎており、フィブリノゲンの欠乏は、全般的な消費性凝固障害の一部に過ぎないことから、濃縮フィブリノゲンを用いてはならないこと、新鮮凍結血漿では、欠乏している第Ⅴ因子、第Ⅷ因子、アンチトロンビンⅢとともに、フィブリノゲンを豊富に投与することができること、プールした血液から調整した濃縮フィブリノゲンは、肝炎及び AIDS 感染のリスクがより高いほか、血管内凝固を悪化させるとの見解もあることを記載。
5-35-47	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」 日本臨床 51(1); 79-86	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。
5-35-48	1993 (H5)	泉信一 (旭川医科大学第 3 内科) ほか 「C 型慢性肝炎経過中に急性肝不全症状を呈した Acute on chronic の一例」 日本消化器病学会雑誌 1993; 93(臨時増刊); 336	フィブリノゲン製剤の単独投与により、その 1 か月後から肝機能障害異常が出現し、以後、C 型慢性活動性肝炎と診断されたことを報告。

文献番号	年	出所	内容
5-35-49	2003 (H15)	高松純樹(名古屋大学医学部附属病院輸血部) 『DICの治療』 総合臨牀 2003; 52(5); 1671-1676	補充療法の項目で、APLや産科的DICではフィブリノゲン製剤が有効であること、クリオプレシピテートはフィブリノゲン以外に第Ⅷ因子、第Ⅸ因子、フィブロンectinなどを含有しており、フィブリノゲン製剤のかわりに欧米でよく用いられていること、新鮮凍結血漿はすべての凝血因子の補給に用いられるが、フィブリノゲン値を止血レベルである150mg/dl以上に維持できるように投与することは大量の血漿が必要になることから、フィブリノゲン製剤、あるいはクリオプレシピテートが必要であることなどを記載。また、抗凝固療法を行わずに一方的に補充療法を行うことはかえってか凝固状態をもたらすので決して行ってはならないと述べる。
5-35-50	2008 (H20)	高松純樹(名古屋大学医学部附属病院輸血部) ほか 「術中大量出血にともなう希釈性凝固障害の病態と止血治療—フィブリノゲン補充の重要性—」 日本血栓止血学会学会誌 2008; 19(5); 644	2007年4月以降、術中に循環血液量を上回る大量出血をきたした約20例について、ほぼすべての症例でフィブリノゲン値が150mg/dlを下回っていたため、濃厚血小板製剤の発注・輸血を行うとともに、フィブリノゲン製剤3-6gもしくは院内調整したクリオプレシピテート3-6パックを投与したところ、出血傾向が改善して止血が得られたことを記載し、考察の項目で、術中の大量出血時に低フィブリノゲン血症を認めた場合には適切なフィブリノゲン補充を行うことが止血のために極めて重要であると述べる。

