

2008年12月5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感染の危険性及び
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**

アウトプット・イメージ

－ 目 次 －

(1)	検証項目の全体像と本日の検討内容	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	4
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	4
i)	昭和39年以前（～1964）の知見	4
ii)	昭和40年代（1965～1974）の知見	7
iii)	昭和50年代（1975～1984）の知見	9
iv)	昭和60年以降（1985～）の知見	14
v)	内科学の教科書における記載	17
2)	血液製剤による肝炎等の感染リスクに関する知見	18
i)	血液製剤の原料のおよび製造法の危険性について	18
ii)	当該血液製剤の投与による肝炎感染の危険性について	23
(3)	行政、企業、医療関係者などの対応整理	30
1)	行政の対応について	30
2)	企業の対応について	30
3)	医療現場・学会の認識および対応について	30
i)	当該血液製剤投与による肝炎感染についての文献報告	30
ii)	今日の治療指針の記載	35
iii)	医療現場の認識および対応	49
iv)	学会の認識および対応	50
(4)	各主体の対応の問題点の整理	54
(5)	まとめ（現時点での）	54

(1) 検証項目の全体像と本日の検討内容

図表 5-1 検証 5 における検証項目の全体像

(1) はじめに	
(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	
i) 昭和39年以前(～1964)の知見の進展について	○ 最新知見の内容および報告方法・場所 ○ 一般的知見についての考察
ii) 昭和40年代(1965-1974)の知見の進展について	○ 最新知見の内容および報告方法・場所 ○ 一般的知見についての考察
iii) 昭和50年代(1975～1984)の知見の進展について	○ 最新知見の内容および報告方法・場所 ○ 一般的知見についての考察
iv) 昭和60年以降(1985～)の知見の進展について	○ 最新知見の内容および報告方法・場所 ○ 一般的知見についての考察
v) 内科学の教科書における記載	
2) 血液製剤による肝炎等の感染リスクに関する知見	
i) 血液製剤の原料および製造法の危険性について	① 売血原料の危険性について ② プール血漿の危険性について
ii) 当該血液製剤の投与による肝炎感染の危険性について	① フィブリノゲン製剤の投与による肝炎感染の危険性について ・ 紫外線照射処理について ・ BPL処理について ・ 抗HBsグロブリン処理について ・ 乾燥加熱処理について ② 第Ⅸ因子複合体製剤による肝炎感染の危険性について
(3) 行政、企業、医療関係者などの対応整理	
1) 行政の対応について	i) いつどのような知見を知ったのか ii) いつどの主体に知見を伝えたのか
2) 企業の対応について	i) いつどのような知見を知ったのか ii) いつどの主体に知見を伝えたのか iii) いつどのような知見を見出したのか
3) 医療現場・学会の認識および対応について	i) 当該血液製剤投与による肝炎感染についての文献報告 ii) 今日の治療指針の記載 iii) 医療現場の認識および対応 iv) 学会の認識および対応 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 ② 日本胸部外科学会の認識および対応 ③ 日本肝臓学会、日本輸血学会の認識および対応
(4) 各主体の対応の問題点の整理	
この項目の検証の内容については、(2)、(3)の検証の検証結果による	
(5) まとめ	

(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 5-2 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		
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	オーストラリア抗原（後にHBs抗原と判明）の発見	

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 5-3-4）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 5-3-3）、1962(S37)年の上野らの報告（文献 5-3-6）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。一方で、1964(S39)年の織田（文献 5-3-10）の報告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、報告される肝炎発症率の幅は大きいことなどが述べられており、また、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型肝炎の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、研究者の中には、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 5-3 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
5-3-1	1953 (S28)	今永一（名古屋大学）ら『輸血後の黄疸について』治療 35 巻 10 号	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	○
5-3-2	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 12 巻 10 号	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	●
5-3-3	1959 (S34)	小坂淳夫（岡山大学内科）『流行性肝炎、血清肝炎の臨床』日本の医学 1959 年 5 巻	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	●
5-3-4	1960 (S35)	市田文弘（京都大学内科）『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 34 巻 5 号	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記載	他	レ	●
5-3-5	1962 (S37)	北本治（東京大学伝染病研究所附属病院）ら 肝臓 4:23	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	?
5-3-6	1962 (S37)	上野幸久（東京大学）ら 肝臓 4:243	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	●
5-3-7	1963 (S38)	上野幸久（東京大学）ら『血清肝炎の脅威とその対策』日本医事新報	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	●
5-3-8	1963 (S38)	北本治（東京大学伝染病研究所附属病院）『輸血後肝炎の臨床』内科、11 巻 4 号	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くかつ重いものが多いといわれている旨を記載	他	レ	●
5-3-9	1964 (S39)	上野幸久（東京大学）ら『無黄疸性肝炎』内科 14 巻 1 号	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
5-3-10	1964 (S39)	織田敏次（東京大学内科）『血清肝炎の予後』内科 14 巻 1 号	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	△
5-3-11	1964 (S39)	厚生省薬務局監修『薬務公報』	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	●

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 5-4 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。
1970 (S45)		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 因子製剤『PPSBーニチャク』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	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、非 A 非 B 型肝炎の存在が示唆されている。また、日本赤十字社の報告によっても、HBs スクリーニングを導入しても、輸血後肝炎の発生頻度は 16.4%から 14.3%に減少したに過ぎず、HBs 抗原に関係のない輸血後肝炎が多数存在することが示唆されている (文献 5-5-6, 5-5-7)。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、慢性肝炎の予後が比較的良好であるという報告 (文献 5-5-2) もなされている。また、1974 (S49) 年の上野らの報告 (文献 5-5-8) では、同一文献中に慢性肝炎は重篤である旨と比較的予後は良好である旨両方が記載されている。一方、1967 (S42) 年の上野の報告 (文献 5-5-2) 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。これらの報告のずれは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 5-5-4)、1972(S47)年の奥村 (文献 5-5-5) 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 5-5 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
5-5-1	1966 (S41)	平山千里（九州大学内科）『血清肝炎の実体と対策（経過と転帰）』金原出版	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	○
5-5-2	1967 (S42)	上野幸久（東京大学）『慢性肝炎の予後』臨牀と研究44巻9号	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せず、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が記載	他	レ	○
5-5-3	1968 (S43)	上野幸久（東京大学）『ウイルス性肝炎の予後とアフターケア』モダンメディア、14巻2号	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	△
5-5-4	1969 (S44)	志方俊夫（東京大学）『血清肝炎の病理学的研究 特はその蔓延化と肝線維症について』血清肝炎の予防ならびに蔓延化防止に関する研究	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ふべき状態に陥ることであることが記載されている。	厚	レ	？
5-5-5	1972 (S47)	奥村英正『慢性肝炎』内科29巻6号	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くこと、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	△
5-5-6	（確認中）	日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班 研究報告書	HBsスクリーニングを導入しても、輸血後肝炎の発生頻度は16.4%から14.3%に減少したに過ぎず、このことからHBs抗原に関係のない輸血後肝炎が多数存在することを示唆	他	レ	○
5-5-7	1974 (S49)	難治性肝炎研究班昭和48年度研究報告	HBs抗体の有無にかかわらずHBs抗原陰性例は大部分が非A非B肝炎であろうと推定	厚		—
5-5-8	1974 (S49)	上野幸久（東京大学）ら『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	慢性肝炎の大半の症例は病状に多少の弛張性を示しつつも、年月の経過とともに漸次病状が固定し、一部のものはさらに臨床的に治癒するという点では、本症はむしろ良性的疾患とさえいい得るものであり、従来一般に考えられていたほどには予後不良の疾患とは考えがたいこと、一方で、ほとんどの症例が採算にわたる増悪を反復し、10年以上にわたり明らかな肝機能異常の持続する場合が少なくないことを報告	厚	原	○

iii) 昭和 50 年代 (1975 ~1984) の知見

図表 5-6 昭和 50 年代 (1975 ~ 1984) 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 5-7-4）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 5-7-20）や 1983(S58)年の古田の報告（文献 5-7-22）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。

昭和 50 年代後半(1980~1984)になると、1978(S53)年の鈴木ら（文献 5-7-11）、1982(S57)年の清澤ら（文献 5-7-20）、1982 (S57)年の古田ら（文献 5-7-21）、1984 (S59)年の松浦ら（文献 5-7-23）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 5-7 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
5-7-1	1976 (S51)	Roland L.Koretz (USA) 『Post-transfusion Chronic Liver Disease』 Gastroenterology 71 巻 5 号	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 例は未治癒状態だったこと、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	○
5-7-2	1976 (S51)	小路敏彦 『肝炎と肝硬変』 臨床と研究 53 巻 12 号	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	○
5-7-3	1976 (S51)	鈴木宏 (東京大学) 『急性ウイルス肝炎』 臨床科学 12 巻 8 号	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	●
5-7-4	1977 (S52)	Robert G.Knodell (USA) 『Development of Chronic Liver Disease After Acute Non-A,Non-B Post-transfusion hepatitis』 Gastroenterology 72 巻 5 号	44 例の急性非 A 非 B 型輸血後肝炎を示す患者をプロスペクティブ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	●
5-7-5	1977 (S52)	市田文弘 (新潟大学) 『慢性肝炎の予後』 からだの科学 75 号	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と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	△
5-7-6	1977 (S52)	織田敏次 (東京大学) 『はじめに』 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	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	●

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
5-7-7	1977 (S52)	鈴木宏（東京大学）ら『非A・非B型肝炎の臨床的研究』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	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	●
5-7-8	1978 (S53)	大林明（東京都立駒込病院）ら『輸血後肝炎と非A・非B型肝炎』診断と治療 66巻6号	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たと記載。	他	原	●
5-7-9	1978 (S53)	長山正四郎（新潟大学）『非B型肝炎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 19巻8号	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型肝炎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	●
5-7-10	1978 (S53)	小幡裕（東京女子医科大学）『肝硬変・肝がんとウイルス肝炎』総合臨牀 27巻6号	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	○
5-7-11	1978 (S53)	鈴木宏（東京大学）『ウイルス肝炎の発症』臨床科学 14巻12号	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	●
5-7-12	1978 (S53)	矢野右人（長崎大学）『非A・非B型急性ウイルス肝炎』Medical Corner 46号	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	△
5-7-13	1979 (S54)	Jorge Rakera (USA)ら『Chronic Liver Disease After Acute Non-A, Non-B viral Hepatitis』Gastroenterology 77巻	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	●
5-7-14	1979 (S54)	矢野右人（長崎大学）『輸血後肝炎』臨牀と研究 56巻3号	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	△

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
5-7-15	1980 (S55)	大林明（東京都立駒込病院）ら『輸血後肝炎』外科診療 22巻8号	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	●
5-7-16	1980 (S55)	織田敏次（東京大学）『ウイルス肝炎の研究—最近の動向』内科 46巻2号	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と記載。	他	レ	△
5-7-17	1980 (S55)	矢野右人（長崎大学）ら『輸血後肝炎』内科 46巻2号	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	○
5-7-18	1982 (S57)	G. Realdi (Italy) ら『Long-term follow-up of acute and chronic non-A, non-B post-transfusion hepatitis: evidence of progression to liver cirrhosis』Gut 23巻2号	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	●
5-7-19	1982 (S57)	倉井清彦ら『HBs抗原陰性肝細胞癌に関する臨床的研究』肝臓 23巻1号	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	△
5-7-20	1982 (S57)	清沢研道（信州大学内科）ら『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 79巻1号	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	●
5-7-21	1982 (S57)	古田精市（信州大学内科）ら『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 24巻5号	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	△

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
5-7-22	1983 (S58)	古田精市（信州大学内科）ら『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	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 型肝炎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	△
5-7-23	1984 (S59)	松浦寿二郎（広島大学）ら『非 A 非 B 型急性肝炎の臨牀的検討—輸血後肝炎を中心として—』肝臓 25 卷 8 号	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えること、慢性化後の長期予後については B 型肝炎慢性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 5-8 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		C 型肝炎ウイルスの発見以前は、昭和 50 年代 (1975-1984) に比べて大きな進展は無かった。 C 型肝炎ウイルス発見をきっかけに、肝炎に関する研究は大きな進展を見せ、慢性肝炎の予後の重篤性が解明された。
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)		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

C 型肝炎ウイルスが同定される以前は、知見の進展について、昭和 50 (1975) 年代に比べて大きな進歩はなかった。しかしながら、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 型肝炎の予後に関する研究は大きな進展を見せた。この後、1990 (H2) 年の西岡久壽彌、同年の清澤らの報告 (文献 5-9-6, 5-9-7, 5-9-8) 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) では、C 型肝炎の自然経過として、清澤らの文献 (文献 5-9-8) 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 5-9 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
5-9-1	1985 (S60)	吉野泉 (国鉄中央保健管理 所) ら『輸血後肝障害の長 期追跡調査研究』 肝臓 27 巻 12 号	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	●
5-9-2	1986 (S61)	大林明 (国立療養所東京病 院)『輸血後肝炎』Progress in Medicine 6 巻 5 号	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	●
5-9-3	1987 (S62)	古田精市 (信州大学内科) ら『非 A 非 B 型慢性肝炎 の長期予後』ウイルス肝炎 のトピック—発生機 序・転帰・腫瘍マーカー	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	△
5-9-4	1988 (S63)	上村朝輝ら『非 B 型輸血後 肝炎の長期予後』肝胆膵 17 巻 5 号	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	●
5-9-5	1988 (S63)	市田文弘 (新潟大学内科) ら 『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	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、改善する例が少なくないことが特徴であると記載。	厚	原	○
5-9-6	1990 (H2)	西岡久壽彌 (日本赤十字中 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 78 巻 2 号	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	●
5-9-7	1990 (H2)	西岡久壽彌 (日本赤十字中 央血液センター)『輸血後 肝炎の予防』最新医学	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	●
5-9-8	1990 (H2)	清澤研道 (信州大学内科) ら 『Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus』Hepatology 12 巻 4 号	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。	学	症	●

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
5-9-9	2008 (H20)	慢性肝炎の治療ガイド(日本肝臓学会)	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、病院受信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、肝臓に進展した。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%で肝臓癌が認められる。	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。教科書の記載はその当時の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事は昭和 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- 10 内科学の教科書における慢性肝炎の予後の記載

番号	年	書名	著者	慢性肝炎の予後
5-10-1	1962 (S37)	『最新内科学』 南江堂	石田二郎慶応大 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。
5-10-2	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。
5-10-3	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
5-10-4	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。
5-10-5	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。
5-10-6	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。
5-10-7	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。
5-10-8	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
5-10-9	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%）
5-10-10	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。
5-10-11	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。また肝硬変から肝癌への進展は、年率 5%～7%で肝癌へ進展する。
5-10-12	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 年で肝癌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 5-11-1)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 5-11 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
5-11-1	1963 (S38)	村上省三(日赤輸血研究所長) 『血清肝炎の輸血対策』 肝臓	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。
5-11-2	1963 (S38)	水野明(東京大学外科) 『輸血による血清肝炎の発生とその対策』 肝臓	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。
5-11-3	1964 (S39)	吉利和(東京大学) 『ビールズ性肝炎と輸血』 内科	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なりおり、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
5-11-4	1964 (S39)	村上省三（日本輸血研究所長）『輸血後肝炎の予防対策—供血者の管理—』内科	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。
5-11-5	1964 (S39)	中尾喜久（東京大学内科）『本邦における血清肝炎の問題点』	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。
5-11-6	1967 (S42)	吉利和（東京大学）『血清肝炎の予防に関する研究』昭和41年度血清肝炎の予防に関する研究	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。
5-11-7	1983 (S58)	吉原なみ子（国立予防衛生研究所）『供血者の選択に必要な検査』	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%を超えていてこと、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。
5-11-8	1984 (S59)	厚生省薬務局生物製剤課『血液事業の現状 昭和59年度』	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。
5-11-9	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』 Laboratory and Clinical Practice 4巻2号	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、スポット買いをしていたりと記載。

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 5-12 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。1963(S38)年の内藤の報告で「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、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ことから、危険性の認識は可能であったのではないかと考えられる。

図表 5-13 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
5-13-1	1948 (S23)	Sydney (USA)ら『人血漿分画製剤の科学的、臨床的及び免疫学的研究』	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ると記載。
5-13-2	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 12 巻	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もかかわらず、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。
5-13-3	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 7 巻 6 号	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
5-13-4	1963 (S38)	内藤良一(日本ブラッド・バンク)『輸血後肝炎と戦う』Medical Post Graduates 1 巻 7 号	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。
5-13-5	1964 (S39)	岩田和夫(東京大学)『肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題』内科 14 巻 1 号	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し、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。

文献番号	年	出所	内容
5-13-6	1968 (S43)	U.F.Gruber 著・内藤良一訳『失血とそのおぎない』	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。
5-13-7	1978 (S53)	J.R.Bove (USA)『フィブリノーゲン—危険を冒すだけの価値はあるのか』Transion 18巻2号	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。
5-13-8	1980 (S55)	Arie J. Zuckerman 『ウイルス肝炎』(原著は1975 (S50)年に刊行)	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。
5-13-9	1981 (S56)	Arie J. Zuckerman ら 『肝炎とウィルス』(原著は1975 (S50)年に刊行)	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ィ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ーゲン、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) 当該血液製剤の投与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）の投与により、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の投与による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 5-14 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 5-15 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	5-15-1	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 12 巻 9 号	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
	5-15-2	1960 (S35)	市田文弘 (京都大学内科) 『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	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
	5-15-3	1963 (S38)	上野幸久 (東京大学) 『血清肝炎—特に発生率、転帰と予防対策について—』 肝臓	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

不活化 処理法	文献 番号	年	出所	内容
	5-15-4	1964 (S39)	内藤良一（日本ブラッド・バンク）『乾燥人血漿についての私のお詫び』日本産科婦人科学会雑誌 15 巻 11 号	この手段（紫外線照射）は、血漿の肝炎 virus を不活化するために完全であると信じられていましたが、間もなくその効果について疑問が発生し、更に 1958 年に至って Strumia から『殆ど無効』という判決が下されるに至りました。と記載 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
	5-15-5	1964 (S39)	小坂淳夫（岡山大学内科）『血清肝炎』肝臓	Oliphant, Blanchard らは、2537Å 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
	5-15-6	1965 (S40)	上野幸久（東京大学）『血清肝炎』	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	5-15-7	1960 (S35)	小坂淳夫（岡山大学内科）『血清肝炎』肝臓	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
	5-15-8	1960 (S35)	市田文弘（京都大学内科）ら『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	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 11 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
	5-15-9	1963 (S38)	上野幸久（東京大学）『血清肝炎—特に発生率、転帰と予防対策について—』肝臓	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
	5-15-10	1964 (S39)	岩田和夫（東京大学）『肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題点』内科	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
	5-15-11	1966 (S41)	木本誠二（東京大学）『血清肝炎の予防に関する研究』厚生省医療研究助成補助金による研究班の報告	フィブリノゲン製剤の投与を受けた 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
	5-15-12	1971 (S46)	W. Stephan 『XXIV Scientific Meeting of the Blood Research Institute 'Hepatitis-Free and Stable Human Serum for Intravenous Therapy'』Vox. Sang.	ヒット血清を 5℃ に冷やし、血清 100ml 当たり BPL を 0.3g 添加したと後、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。

不活化 処理法	文献 番号	年	出所	内容
	5-15-13	1980 (S55)	Alfred M. Prince ら『血漿原料をβ-プロピオラクトン/紫外線処理した場合の第IX因子複合体による肝炎伝播に及ぼす影響のチンパンジーを用いた評価』 Thrombosis Hemost.	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 ユニットの接種して 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。
	5-15-14	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』 肝臓	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 μw/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。
	5-15-15	1982 (S57)	W. Stephan 『肝炎ウイルスを含まないヒト血清製剤中のタンパク質の活性と保存安定性』 Arzein.Forsch.Drug Res.	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
	5-15-16	1984 (S59)	Gerald A. Logrippo 『紫外線とプロピオラクトンで処理したヒト血漿—6 年間にわたる臨床的評価—』 JAMA	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
	5-15-17	1984 (S59)	Alfred M. Prince ら『安定化ヒト血清の製造に用いられるβ-プロピオラクトン/紫外線照射処理及び Aerosil 吸着法による非 A 非 B ウイルスの感染性の不活化』 Vox Sang.	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。
	5-15-18	1985 (S60)	Alfred M. Prince ら『BPL と紫外線照射の併用による非 A 非 B 型肝炎ウイルス Hutchinson 株の不活性化』 Journal of Medical Virology	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。
	5-15-19	1988 (S63)	W. Stephan 『静注用免疫グロブリン中の非 A 非 B 型肝炎ウイルスの Hutchinson 株のβ-プロピオラクトンによる不活化』 Journal of Medical Virology	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。
	5-15-20	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

不活化処理法	文献番号	年	出所	内容
抗HBsグロブリン添加処理および紫外線照射処理	5-15-21	1983 (S58)	Brummelhuis ら『血液製剤の最適使用への貢献IX. (潜在的に存在する)血漿分画製剤のB型肝炎感染性の消失』H.G.Vox Sang	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何一つ証明されなかったと報告
	5-15-22	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	5-15-23	1971 (S46)	G. Y. Rosenberg 『乾燥フィブリノゲン製剤およびアルブミン製剤におけるBotkin肝炎ウイルスに対する加熱不活化作用』Internal Society of Blood Transfusion	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
	5-15-24	1985 (S60)	P.M.Manuucci (Italy)ら『加熱処理第Ⅷ因子濃縮製剤による非A、非B型肝炎の伝播』THE LANCET 2巻8445号	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
	5-15-25	1985 (S60)	宮本誠二(化学及血清療法研究所)ら『濃縮第Ⅷ因子製剤の加熱処理条件の検討』基礎と臨床19巻13号	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
	5-15-26	1988 (S63)	堀之内寿人(宮崎医科大学)ら『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85巻8号	1987(S62)年4月の加熱フィブリノ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。
	5-15-27	1989 (H1)	井上憲昭(長野県厚生連富士見高原病院)ら『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78巻5号	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。

※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ゲン製剤の製法について、「溶解フィブリノゲン

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 5-15-13）、1982(S57)に吉澤らが報告（文献 5-115-14）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 5-13-9）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 5-15-10）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 5-15-20）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。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 5-13-27）、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のではないかと考えられる。

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 5-16 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。

(3) 行政、企業、医療関係者などの対応整理

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

1) 行政の対応について

検証中 (検証 3)

2) 企業の対応について

検証中 (検証 4)

3) 医療現場・学会の認識および対応について

i) 当該血液製剤投与による肝炎感染についての文献報告

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

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

図表 5-17 当該血液製剤投与による肝炎感染についての主な報告

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

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

文献報告	年	出所	内容
5-17-16	1975 (S50)	A. J. Zuckerman 『ウイルス肝炎』	1965(S40)年に Mosley が、血液及び血液製剤を、その受血者に起こる輸血後肝炎の危険度にしたがって分類し、“平均的な危険”として新鮮血および1人の供血者からの血漿をあげ、“高度に危険”なものとしてはプールされた血漿、フィブリノーゲン、抗血友病グロブリンをあげたこと、米国の2つの大学病院における輸血に関連した肝炎の中で、フィブリノーゲンを輸血された人の比率が全血を輸血されて肝炎になった患者の35倍も多いという数字を引用していること、1966 (S41)年3月から1970 (S45)年1月までに、フィブリノーゲンの投与を受けた80名の心血管系術後患者のうち15人(19%)が肝炎となり3人(4%)が肝炎で死亡していることなどを記載。 また、Faria と Fiumara(1972)は開心術の術中術後に凝固因子製剤第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子の投与を受けた患者について、処置を受けた9人の患者のうち6人までは黄疸性肝炎を起こし、7番目の患者は無黄疸性の肝炎を発症し、他方、凝固因子の投与を受けなかった22人の中には僅か1人が肝炎となったにすぎなかったと報告していることを述べる。
5-17-17	1976 (S51)	J. H. Hoofnagle (USA)ら 『The prevalence of hepatitis B surface antigen in commercially prepared plasma products』 The Journal of Laboratory and Clinical Medicine 88 巻1号	HBsAg が陽性であるか陰性であるかにかかわらず、“高リスク”の血漿製剤(フィブリノーゲン、抗血友病因子、第Ⅳ因子濃縮製剤)は、なお肝炎を発生させ得るものと見なされるべきであること、HBsAg 陽性反応が稀にしかみられないフィブリノーゲンに、感染症を示すことが繰り返して証明されていることから、フィブリノーゲンのHBsAg の状態(陰性であるか、陽性であるか)は、その感染力を十分に反映しているとはいえないこと、第Ⅸ因子濃縮製剤は、驚くほど高い割合の患者で感染性を示すことが明らかにされていることなどを記載。
5-17-18	1978(S53)	吉利和 翻訳『ハリソン内科学第8版』	正常血漿中のフィブリノーゲン値は、200mg/dl から400mg/dl であるところ、その欠乏は、先天性に起こることも、獲得性に起こることもあり、低フィブリノーゲン血症及び血管内凝固を伴う疾患には、①凝固への局所的刺激として、巨大血管腫、大動脈瘤、巨大血栓などの血管性のものと火傷、死児稽留、胎盤早期剥離、羊水栓塞などの組織障害、②蛇毒、ショック、グラム陰性菌又は腸性筋による敗血症、前立腺腫瘍、白血病などの凝固への全身的な刺激、肝臓障害による凝固調節の刺激場度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、フィブリノーゲンはできる限り投与しない方がよいことが記載されている。
5-17-19	1979 (S54)	安田純一 『血液製剤』近代出版	血漿分画製剤について、血液凝固因子の製剤では、プールした血漿に由来する肝炎病原体による汚染の危険が特に大きく、そのため個人由来の血漿または少人数の血漿プールから製造しようとする努力がなされるとの記載があり、また血液凝固因子製剤について、凝固因子製剤の多くがB型肝炎病原体による汚染の危険を有していると記載。 さらにフィブリノーゲンの副作用の項目では、フィブリノーゲンの適応症はかつて考えられたほど広汎ではなく、血管内凝固がおこっているときは、単独投与は凝結をより亢進させることになるので禁忌である、さらにフィブリノーゲン製剤は多数の供血者の血漿をプールして製造されるため、肝炎感染の危険が大きいため、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グロブリン)を以て代用すべきであるという意見があるとのこと、血液凝固第Ⅸ因子製剤の副作用の項目では、肝炎の伝播と血管内凝固の多発とが最大の副作用といえると述べる。
5-17-20	1980 (S55)	赤羽賢浩(東京都臨床医学総合研究所)ら 『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 21 巻1号	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ーゲン製剤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。

文献報告	年	出所	内容
5-17-21	1980 (S55)	麦島秀雄(日本大学板橋病院小児科)ら『血友病患者におけるB型患者について—自験例を中心に—』小児科 21巻 11号	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、今後肝疾患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。
5-17-22	1981 (S56)	麦島秀雄(日本大学板橋病院小児科)ら『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 22巻 10号(甲A446)	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。
5-17-23	1981 (S56)	Zuckerman著、西岡久壽彌訳『肝炎とウイルス』講談社(原著は1979(S54)に刊行)	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
5-17-24	1982 (S57)	出口克己(三重大学内科)ら『血友病における補充療法の副作用』日本輸血学会雑誌 第45巻 5号	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と比べると、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。
5-17-25	1982 (S57)	R. J. Gerety (USA)ら『Plasma derivatives and Viral hepatitis』TRANSFUSION 22巻 5号	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。
5-17-26	1983 (S58)	池ノ上克(鹿児島市立病院周産期医療センター)ら『母体の出血傾向出現例に対する治療』周産期医学 13巻 4号	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。
5-17-27	1983 (S58)	吉原みな子(国立予防衛生研究所)『供血者の選択に必要な検査』Medical Technology 11巻 7号	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。
5-17-28	1983 (S58)	清水勝(東京都立駒込病院)『血液凝固異常と輸血』医学と薬学 9巻 1号	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。
5-17-29	1984 (S59)	横井泰(東京大学)ら『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 30巻 5号	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。

文献報告	年	出所	内容
5-17-30	1988 (S63)	堀之内寿人(宮崎医科大学)ら『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 85 巻 8 号	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。
5-17-31	1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky 『Coagulation defects in pregnancy』Obstetrics	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。
5-17-32	1989 (H1)	井上憲昭(長野県厚生連富士見高原病院)ら『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 78 巻 5 号	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。
5-17-33	1990 (H2)	大久保進(関西医科大学)ら『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 36 巻 4 号	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 A 33 例、血友病 B 5 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
5-17-34	1993 (H5)	泉信一(旭川医科大学)ら『C 型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 90 巻臨時増刊号	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 型肝炎活動性肝炎と診断されたことを報告。

ii) 今日の治療指針の記載

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。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。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。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やめること」との記載があり、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」、1973(S48)年版には前置胎盤、常位胎盤早期剥離の項目に、「過剰投与にならないように注意すること」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、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。

以上から、fibrinogen 製剤による肝炎感染は医療現場では認識されていたが、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、使用を長引かせ、感染者を増加させたものと推察される。

図表 5-18 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
5-18-1	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
5-18-2	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。
5-18-3	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
5-18-4	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。
5-18-5	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あるから、フィブリ ノーゲンの注射も行ったほうがよい。
5-18-6	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。
5-18-7	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。
5-18-8	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、フィブリノーゲン、AHG などの輸注がよい。
5-18-9	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。
5-18-10	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 afibrinogenemia いぜん、弛緩出血とされていたもののなかには、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。
5-18-11	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。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-18-12	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、ヒトフィブリノゲン製剤、AHG 剤が有効である。無フィブリノゲン血症の場合、血中フィブリノゲン量を 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、フィブリノゲン製剤、AHG 剤の輸注を行う。
5-18-13	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、フィブリノゲンをを用いる。
5-18-14	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、術後無線維素血症に留意し、必要ならば輸血、フィブリノゲンを静注する。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ゲンを投与する。
5-18-15	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、凝血しにくければ afibrinogenaemia が疑われるのでフィブリノゲンの補充をする。
5-18-16	1972 (S47)	白川光一 (香椎病院産婦人科医長)	線維素溶解現象	3) フィブリノゲン注射: 体重 1kg に対して 100mg 程度が望ましい。
5-18-17	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。
5-18-18	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、人血漿フィブリノゲンを投与するのがよい。 処方例: フィブリノゲン—ミドリ 4g 点滴静注
5-18-19	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。
5-18-20	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。
5-18-21	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)
5-18-22	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ゲン投与も必要である。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-18-23	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。
5-18-24	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
5-18-25	1974 (S49)	田中敏晴（井樋病院院長）	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
5-18-26	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 observation 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。
5-18-27	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
5-18-28	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
5-18-29	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。
5-18-30	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。
5-18-31	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、フィブリノゲン静注を行う。
5-18-32	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、無フィブリノゲン症にはフィブリノ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。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-18-33	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ゲンを認める場合には輸血やフィブリノゲン (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、フィブリノゲン減少のために新鮮血やフィブリノゲンを補充する。
5-18-34	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。
5-18-35	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。
5-18-36	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ゲンの減少にフィブリノゲン (1日 100mg/kg 体重) の注入を併せて行う。
5-18-37	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。
5-18-38	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時はフィブリノーゲンを 3-6g 静注。
5-18-39	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 先天性フィブリノゲン欠乏症の輸注療法 フィブリノゲン 1 回に 3-8g (成人) を輸注する。フィブリノーゲン 1 回 1 バイアル中に 1g の半精製フィブリノゲンが含まれている。
5-18-40	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。
5-18-41	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
5-18-42	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	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-18-43	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。
5-18-44	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。
5-18-45	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: フィブリノゲン 4-6g (フィブリノゲンを焼く 100mg/dl 増やすには、約 4g のフィブリノゲン製剤が必要である。) 羊水栓塞症 治療: フィブリノゲン 2-6g 稽留流産 治療: フィブリノゲン 2-6g
5-18-46	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、フィブリノゲン 3g 点滴静注、血小板輸中を行う。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-18-47	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、線溶系の疾患）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。
5-18-48	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。
5-18-49	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、自覚症状のない敬称が多い。
5-18-50	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 ³ 以下、血中フィブリノーゲン 100-150mg/dl 以下、血清 FDP40-80 μ g/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。
5-18-51	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、最近が多い。
5-18-52	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
5-18-53	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。
5-18-54	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。
5-18-55	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。
5-18-56	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。
5-18-57	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。
5-18-58	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、フィブリノーゲン輸注が必要である。 処方例 乾燥ヒトフィブリノーゲン 1g/瓶（溶解液） 静注 1 回に 3-8g

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-18-59	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 ³ 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。
5-18-60	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。
5-18-61	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。
5-18-62	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。
5-18-63	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
5-18-64	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、分娩前または帝王切開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。
5-18-65	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。
5-18-66	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
5-18-67	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
5-18-68	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 μg/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。
5-18-69	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
5-18-70	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
5-18-71	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。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-18-72	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)、イブロシン 20g の点滴静注を行う。
5-18-73	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。
5-18-74	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ーゲン血症の出血症状に対するフィブリノーゲンの補充には、フィブリノーゲン (ミドリ) または、第Ⅷ因子製剤であるクリオプレシピテート剤が用いられる。
5-18-75	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、フィブリノーゲンなどの投与を行う。フィブリノーゲン、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のみに用いるべきである。
5-18-76	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ーゲン 4g-8g を使用する。
5-18-77	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ーゲンを使用するという記述はない
5-18-78	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ーゲン血症の項に、「フィブリノーゲン製剤もあるが、肝炎などの可能性はより高い」との記述あり。
5-18-79	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、「フィブリノーゲンの補充は不要である」との記述
5-18-80	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フィブリノーゲン 2-6g 点滴静注 (低フィブリノーゲン血症の是正)
5-18-81	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	☆フィブリノーゲン使用の記述なし
5-18-82	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
5-18-83	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 フィブリノーゲン 3-5g/日 止血したらやめる。
5-18-84	1988 (S63)	藤井仁 (東京都立母子保健院副院長)	分娩後出血	☆フィブリノーゲン使用の記述なし
5-18-85	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、高フィブリノーゲン血症、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。
5-18-86	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、フィブリノー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。
5-18-87	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、フィブリノー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。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-18-88	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
5-18-89	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
5-18-90	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
5-18-91	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
5-18-92	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
5-18-93	1991 (H3)	長尾大 (神奈川 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。
5-18-94	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
5-18-95	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
5-18-96	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
5-18-97	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
5-18-98	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
5-18-99	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
5-18-100	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
5-18-101	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。
5-18-102	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
5-18-103	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
5-18-104	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

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-18-105	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ン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 5-19 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	フィブリンゲン 投与推奨	フィブリンゲン投与量	肝炎感染 の記述
5-19-1	1961(S36)	小川玄一	北海道大学教授	×		×
5-19-2	1966(S41)	中津幸男	同愛記念病院	○	4g（最大 10g）	×
5-19-3	1966(S41)	品川信良	弘前大学教授	○	5g	×
5-19-4	1967(S42)	古谷博	東京大学助教授	○	2-4g（最大 10g）	×
5-19-5	1968(S43)	小畑英介	浜田病院	○		×
5-19-6	1968(S43)	九嶋勝司	東北大学教授	○	2-6g	×
5-19-7	1968(S43)	中嶋唯夫	日本医科大学講師	○	1g	×
5-19-8	1969(S44)	小畑英介	浜田病院	○	3g 以上	×
5-19-9	1969(S44)	竹村喬	大阪大学講師	○	1-4g	×
5-19-10	1970(S45)	真木正博	弘前大学助教授	○	2-5g	×
5-19-11	1971(S46)	大川公康	日本医科大学教授	○	1g ずつ	×
5-19-12	1971(S46)	林基之	東邦大学教授	○		×
5-19-13	1971(S46)	鈴木正勝	日本医科大学教授	○		×
5-19-14	1972(S47)	白川光一	香椎病院	○		×
5-19-15	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）	×
5-19-16	1972(S47)	西村敏雄	京都大学教授	○	4g	×
5-19-17	1973(S48)	塚田一郎	関東通信病院	○		×
5-19-18	1973(S48)	品川信良	弘前大学教授	○	2-5g	×
5-19-19	1973(S48)	藤原幸郎	東京医科大学	○		×
5-19-20	1974(S49)	田中敏晴	井樋病院	○	2-6g	×
5-19-21	1974(S49)	尾島信夫	聖母病院	○		×
5-19-22	1974(S49)	杉本修	京都大学講師	○	5g 以上	×
5-19-23	1975(S50)	相馬広明	東京医科大学助教授	○	2-6g	×
5-19-24	1975(S50)	林基之	東邦大学教授	○	2.5-10g	×
5-19-25	1976(S51)	福田透	信州大学助教授	○	1-4g	×
5-19-26	1976(S51)	福島穰	名古屋保健衛生大学教授	○	4-6g	×
5-19-27	1977(S52)	西村敏雄	京都大学教授	○	4-8g	×
5-19-28	1977(S52)	杉本修	大阪医科大学教授	○	3-6g	×
5-19-29	1978(S53)	福田透	信州大学教授	○	2-6g	×
5-19-30	1978(S53)	品川信良	弘前大学教授	×		×
5-19-31	1979(S54)	小畑英介	浜田病院	○	3-6g	×
5-19-32	1979(S54)	鈴木重統	北海道大学講師	○	2-6g	×
5-19-33	1979(S54)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	○	3g	×
5-19-34	1979(S54)	蜂屋祥一	東京慈恵会医科大学教授	○		×
5-19-35	1980(S55)	榎木勇	関西医科大学教授	○	4-8g	×
5-19-36	1980(S55)	品川信良	弘前大学教授	○		×
5-19-37	1980(S55)	諸橋侃	慶應義塾大学教授	×		×
5-19-38	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）	×
5-19-39	1981(S56)	荒木日出之助	昭和大学教授	○	4-6g	×
5-19-40	1981(S56)	真木正博	秋田大学教授	○	3-5g	×
5-19-41	1982(S57)	鳥越正	山口大学教授	○	4-8g	×
5-19-42	1982(S57)	真木正博	秋田大学教授	○	3-5g	×

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
5-19-43	1982(S57)	福島努	福島県立医科大学教授	○		×
5-19-44	1983(S58)	真木正博	秋田大学教授	○	3-5g	×
5-19-45	1983(S58)	森憲正	宮崎医科大学教授	○		×
5-19-46	1984(S59)	鈴木重統	北海道大学教授	○	3-6g	×
5-19-47	1984(S59)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	×		×
5-19-48	1985(S60)	清水哲也	旭川医科大学教授	○	5-6g	×
5-19-49	1985(S60)	真木正博	秋田大学教授	○	2-5g	×
5-19-50	1986(S61)	本郷基弘	岡山赤十字病院	○	4-8g	×
5-19-51	1986(S61)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	×		×
5-19-52	1987(S62)	中山道男	琉球大学教授	×		×
5-19-53	1987(S62)	福田透	信州大学教授	○	2-6g	×
5-19-54	1988(S63)	真木正博	秋田大学教授	○	3-5g	×
5-19-55	1988(S63)	藤井仁	東京都立母子保健院	×		×
5-19-56	1989(H1)	中山道男	琉球大学教授	×		×
5-19-57	1989(H1)	真木正博	秋田大学教授	○		×
5-19-58	1990(H2)	中山道男	琉球大学教授	○	4-6g	×
5-19-59	1990(H2)	雨宮章	聖マリアンナ医科大学	×		×
5-19-60	1990(H2)	浮田昌彦	倉敷中央病院	×		×
5-19-61	1991(H3)	福田透	信州大学教授	×		×
5-19-62	1991(H3)	中林正雄	東京女子医科大学教授	×		×
5-19-63	1991(H3)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	×		×
5-19-64	1992(H4)	太田孝夫	帝京大学教授	×		×
5-19-65	1992(H4)	田中俊誠	北海道大学助教授	×		×
5-19-66	1994(H6)	日高敦夫	大阪市立母子センター	×		×
5-19-67	1995(H7)	雨宮章	聖マリアンナ医科大学教授	×		×

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 5-20 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
5-20-1	1965 (S40)	F. Rodriguez - Erdmann 『BLEEDING DUE TO INCREASED INTRAVASCULAR BLOOD COAGULATION』The New England Journal of Medicine 273 巻 25 号	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。

文献番号	年	出所	内容
5-20-2	1970 (S45)	松岡松三（新潟大学医学部第1内科）ら『血管内凝固症候群—内科領域を主として—』血液と脈管 1巻2号	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、抹消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患者の症例では、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。
5-20-3	1973 (S48)	一戸喜兵衛（和歌山県立医科大学産婦人科学教室教授）ら『常位胎盤早期剥離』産婦人科治療 26巻6号	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
5-20-4	1976 (S51)	松田保（東京都老人総合研究所臨床第二生理，東京都養育院病院）『DIC症候群』	DICの補充療法について、リノゲン投与はまったく無効で、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。
5-20-5	1978 (S53)	寺尾俊彦（浜松医科大学産婦人科学教室助教授）『DICの診断と治療』産婦人科治療 37巻6号	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。
5-20-6	1981 (S56)	F. Bonnar 『Haemostasis and coagulation disorders pregnancy』 Haemostasis and Thrombosis	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産など素因として生じ、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、フィブリノー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、フィブリノー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、濃縮フィブリノーゲンは、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
5-20-7	1983 (S58)	雨宮章（聖マリアンナ医科大学産婦人科教室助教授）『産婦人科領域のDICとその対策』産婦人科の実際 32巻1号	産科領域のDICに対する療法として、フィブリノー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。

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

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

図表 5-21 フィブリノゲン製剤の危険性に関する認識の変遷

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

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

iii) 医療現場の認識および対応

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

そのため、現在研究班で調査を計画中である。

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

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

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

¹小林隆夫『陳述書』2005（H17）年2月4日（東京乙 A173）

²寺尾俊彦『陳述書』2004（H16）年8月6日（東京乙 A149）

³青木延雄『意見書』2004（H16）年7月2日（東京甲 A202）

iv) 学会の認識および対応

医療現場の意思疎通を図るべき学会が、どのような認識のもと、当該血液製剤を使用していたかは、薬害肝炎拡大の検証を行う上で極めて重要な要素である。

この項目では、学会が肝炎および当該血液製剤に対して、どのような知見を持っていたか、またどのような認識が学会内で大勢を得ていたのかについて、2002 (H14)年に厚生労働省が関係学会に対して行ったフィブリノゲン製剤に関する照会への回答結果を中心に検証する。

① 産科関連学会（日本産科婦人科学会、日本産科婦人科医会）の認識および対応

当該血液製剤は、産科領域での使用が多かったため、産科関連学会がどのような知見・認識を持っていたかは薬害肝炎拡大の検証を行う上で重要である。

産科関連の2学会の回答に大きな違いはなく、1977 (S52)年頃、1987 (S62)年頃ともに、フィブリノゲン製剤は産科 DIC の治療において有効だと考えられていたと述べられている。今日の治療指針においても1977 (S52)年版に、妊産婦の分娩後出血に伴う DIC の治療として「低線維素原血症が明らかなき時はフィブリノーゲン 3-6g 静注」との記載があり、1987 (S62)年版にも、常位胎盤早期剥離に伴う急性 DIC の治療として「フィブリノゲン 2-6g 点滴静注」と記載されている。他方、フィブリノゲン製剤の投与による肝炎感染も認識しており、フィブリノゲン製剤について危険性よりも有効性の方が高いと考えられていたため、製剤の使用が行われていたと考えられる。しかしながら、危険性の認識に関しては、「新鮮血や新鮮凍結血漿、クリオプレシピテートでも肝炎発生の可能性は存在する」「加熱処理がなされるようになり肝炎発生の危険性が減少した」という回答が目される。現在の知見では、前者に関しては、大規模なプール血漿を用いたフィブリノゲン製剤と、クリオプレシピテートや新鮮血の肝炎感染リスクが同一とは言いがたく、また、後者に関しては、(企業からいかなる説明を受けていたかは別として) C 型肝炎ウイルス同定以前には、加熱処理による十分な不活化効果の測定は困難であったことから考えると、一概に加熱処理を実施したことによって肝炎感染リスクが低くなったとは言えない等、認識にずれが生じていたことが伺える。また、これらの回答や先述の肝炎感染に関する報告等から考えると、産科領域においては、フィブリノゲン製剤による肝炎感染はフィブリノゲン製造承認当時 (1964 (S39)) から知られていたと考えられるが、その感染率および肝炎の予後の重篤性については、最新知見との間に認識のずれがあったと考えられる。

また、1980年代 (S55~) 当時においても、肝臓の専門家の中では、非 A 非 B 型肝炎が慢性化し、長期間経過した後に肝硬変へと進展することなどが認識され始めており、その認識が産科の現場には伝わっていなかったことが推察される。また、「1977 (S52)年当時は、フィブリノゲン—ミドリの発売 (1964 (S39)年) 以来、2~3 例の肝炎発生が報告されていたに過ぎず、添付文書に記されているように肝炎発生の危険性は否定しきれないものの、その利便性・有効性から DIC に対する緊急救命措置として重要な役割を果たしていたと考えられる。」との回答があるが、1980(S50)年までには、国内において二之宮らによりフィブリノゲン製剤による肝炎感染が報告されており、これらの情報が産科の現場まで十分に伝わって考えられる。

以上から、ミドリ十字社による肝炎感染の迅速な把握および医療現場への伝達があれば、フィブリノゲン製剤の危険性についての認識をより早期に産科の現場に広められた可能性が高いと考えられる。

図表 5- 22 産科関連学会の回答内容

	日本産科婦人科学会	日本産科婦人科医会
フィブリノゲン製剤の使用について	<p>・1977 (S52)年頃 出血により起こった低フィブリノゲン血症に対する補充療法としてフィブリノゲン製剤の投与が当時行われていた。この補充療法としては、新鮮血や新鮮凍結血漿の投与等も併用して行われ、フィブリノゲンの単独投与はむしろ少ないと考えられる。常備可能なフィブリノゲン製剤を緊急救命の目的にて使用していた。</p> <p>・1977 (S52)年以降 日赤を中心とした血液供給体制の整備が進んだこと、また DIC の発生の予防に有効である淡白分解酵素阻害剤などの開発により、現在のフィブリノゲン製剤の使用量は減少したと考えられる。ただし、昭和 62 年当時の医療の水準においても、DIC の治療においては補充療法としてフィブリノゲン製剤が有効であるとの考え方が一般的であった。</p>	<p>・1977 (S52)年頃 現在 DIC として取り扱われている症候群は、かつては産科的低線維素原血症と呼ばれており、フィブリノゲンの低下のみが目されていたため産科では DIC の補充療法としてフィブリノゲン輸注の必要性が強調されていた。</p> <p>・1977 (S52)年以降 DIC の補充療法としては単にフィブリノゲンのみの補充よりも新鮮血や新鮮凍結血漿 (FFP) を輸注した方がよいとされるようになった。ただし、フィブリノゲンが著名に低下していて、かつそれを輸血だけで補充すると大量の輸血によって赤血球過剰状態となり DIC を悪化させることが懸念される場合や緊急手術を要する場合には、フィブリノゲン製剤を用いていた。また、昭和 62 年当時の医療の水準では、DIC の治療においては補充療法としてフィブリノゲン製剤が有効であるとの考え方が一般的であり、加熱処理がなされるようになり肝炎発生の危険性が減少したこと、3 年間の保存が可能であり常備保管可能であること等により、危険性より有用性が高いと考えていた。</p>
肝炎感染の危険性について	<p>フィブリノゲン製剤が血液製剤である以上、たとえ加熱製剤であっても肝炎が起こる可能性は零ではないと認識していた。ただし、新鮮血や新鮮凍結血漿、クリオプレシピテートでも肝炎発生の可能性は存在する。</p>	<p>当時の C 型肝炎に対する理解は不十分で、非 A 型非 B 型肝炎としてとらえられており、血液製剤投与後に一過性のある肝障害が起るものの、やがておさまる程度の肝炎と考えられていた。また、1977 (S52) 年当時は、フィブリノゲン—ミドリの発売 (1964 (S39) 年) 以来、2~3 例の肝炎発生が報告されていたに過ぎず、添付文書に記されているように肝炎発生の危険性は否定しきれないものの、その利便性・有効性から DIC に対する緊急救命措置として重要な役割を果たしていたと考えられる。</p> <p>また、加熱製剤への切り替えにより、肝炎の発生は減少したと認識している。</p>
使用に関するガイドラインについて	<p>使用方法に関するガイドラインはなく、旧ミドリ十字からの添付文書に従うことを原則としていた。一方、産科出血に対する臨床方針としては、旧日本母性保護医学協会が会員に対し、研修ノート配布していた。</p>	<p>緊急連絡事項が発生した場合には毎月発行している日産婦医会報 (旧日母医報) に掲載して周知徹底を図っている。また、研修ノートを年 2, 3 冊刊行して全会員に配布している。その中で、フィブリノゲン製剤の使用についての通知も行っていた。</p>
代替療法について	<p>新鮮血や新鮮凍結血漿、クリオプレシピテートは常備不能であり、当時の供給体制では使用が困難であった施設、地域があった。</p>	<p>日本において、フィブリノゲン製剤の代替品としてクリオプレシピテートが採用されなかった理由として、①クリオプレシピテートの供給体制が十分整備されていなかった。②クリオプレシピテートは緊急時の常備薬として常備できないこと (フィブリノゲン製剤は 3 年間、冷所保存が可能)。③産科 DIC の治療にクリオプレシピテートを用いる場合、多人数の供血者から得られたクリオプレシピテートを用いることになり、肝炎のリスクは依然として存在する。④クリオプレシピテートを産科 DIC に用いると、第 VIII 因子過剰になり、DIC を悪化させる可能性も考えられる (データとして示された根拠はない)。等が挙げられると考えられる。</p>

② 日本胸部外科学会の認識および対応

日本胸部外科学会からの下記の回答によれば、フィブリノゲンは外科領域においてもフィブリン糊として広く用いられていたことが確認できる。

また、「フィブリン糊による止血効果のため、むしろ輸血による肝炎感染リスクを減少させる効果を類推できる」との回答があり、これについては、当時の輸血およびフィブリノゲン製剤投与の肝炎感染リスクの比較考慮が正確に行われていたが問題となるが、そのことについての記述はない。

図表 5- 23 日本胸部外科学会の回答内容

	日本胸部外科学会
フィブリノゲン製剤の使用について	1970 (S45)年代後半に、主にヨーロッパを中心にフィブリノゲンを利用したフィブリン糊の胸部外科領域手術時の使用が学会等で発表されていた。1980 (S55)年代になって日本でもフィブリン糊の使用の文献が散見されている。(※別紙に 9 報の文献が記載されている) 以後文献にはされていないが、心臓血管外科ではフィブリン糊として主に冠状動脈バイパス手術の吻合部止血、人工血管吻合部の止血等の目的で幅広く現在まで使用されている。その他肺外科並びに食道外科の分野を含めて手術野の止血目的で様々な使われ方がなされている。
肝炎感染の危険性について	上記で紹介した 9 報の文献の中には肝炎に関する記述のあるものがあるが、胸部外科関連の手術は手術操作も大きく、輸血を伴うことが多い。よって、1989 (H1)年HCV抗体検査スクリーニング開始以前の手術症例には肝炎の発生が散見されたがこれがフィブリン糊によるものなのか、輸血によるものなのかの判定は困難であると思われる。また、フィブリン糊の使用による止血効果が、輸血量を減少させることは臨床上確かなことであるので、輸血による肝炎発生リスクを減少させる効果を類推できる。
使用に関するガイドラインについて	使用方法に関するガイドラインは、調べた範囲では存在しないようである。また、胸部外科学会においてそのようなガイドラインを作成したことはない。

③ 日本肝臓学会、日本輸血学会の認識および対応

上記に学会に対して、厚生労働省は肝炎に関する知見の進展について照会を行っている。日本肝臓学会の回答は、『C型肝炎（非A非B型肝炎）の発生原因、予後及び予防に関する歴史的考察』という表題であり、肝炎研究の歴史を概観したものである。一部は本検証の(2)-1)に反映している。以下には、肝炎研究の歴史を現時点から振り返った場合に言えることとして回答書中に記載されている記述を抜粋する。

日本輸血学会からの回答については以下にまとめてあるが、フィブリノゲン製剤の代替療法について、「同種血液あるいは血漿輸注による危険を完全に回避するには自己の血液を使用する以外には方法がない。」と回答しており、フィブリノゲン製剤やその他血液製剤、輸血等血液そのものもしくは血液を原料とするもの全てに肝炎感染リスクが存在し、その中での肝炎感染リスクの差には触れられていない。このことから、日本輸血学会において、現在の知見から言えばフィブリノゲン製剤の肝炎感染リスクを十分に認識していたとは言いがたく、また、当時からプール血漿の危険性や、種々の血液製剤に関する危険性が報告されていることから考えると、当時においてもフィブリノゲン製剤による肝炎感染リスクの認識にずれが生じていたのではないかと考えられる。

図表 5-24 日本肝臓学会の回答内容

	日本肝臓学会
肝炎研究の歴史からいえること	この40年間（※回答日は2002（H14）年6月24日）のウイルス肝炎の研究史でウイルス肝炎の予後について言えることは、A型、B型、C型肝炎の診断が明らかになって、40年前に血清肝炎と呼ばれたものの中で、症状が軽く、慢性化しやすいものの進展が遅く、一見、予後良好と思われた肝炎が、実際には肝硬変・肝細胞癌の最重要原因であり、予後不良であった肝炎の一群がC型肝炎であったということである。現時点から振り返れば、C型肝炎の予後が不良であるとの推定は40年前になされており、その実証が約20年以前であったということである。 また、感染経路についても40年前に、血液・血漿によるもの、注射など医療に関するものなど、すでにその大部分は推定あるいは実証されていた。

図表 5-25 日本輸血学会の回答内容

	日本輸血学会
輸血後肝炎発生調査について	日本輸血学会肝炎調査委員会（旧称日本輸血学会術後血清肝炎調査委員会）の昭和1963（S38）年度より1970（S45）年度に亘る調査報告においては、フィブリノゲン製剤投与に関する肝炎調査は行われていない。 厚生省肝炎研究連絡協議会、輸血後感染症研究班の各年次の報告においてもフィブリノゲン製剤に触れた報告はない。 フィブリノゲン製剤投与と肝炎発生の関連については、これまで日本輸血学会総会において3施設より5つの一般演題発表がある。
代替療法について	同種血液あるいは血漿輸注による危険を完全に回避するには自己の血液を使用する以外には方法がない。フィブリノゲンそのものについては自己血利用はないが、外科手術の臨床で評価を受けていたフィブリノゲン糊については、危険性の高い同種血由来の製剤を排除し、自己フィブリノゲンを調整し、臨床使用することは1990年代頃より開始されている。

(4) 各主体の対応の問題点の整理

(2), (3) を検証後に具体的な検証作業を行う

(5) まとめ(現時点での)

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臨床データからは、1980 年前後、乃至はそれ以前から、非 A 非 B 型乃至は 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。しかし本疾患がはっきりと予後不良であり、血液製剤からの感染は極力避けるべきであるとの指導的情報の発信がされていたとは言い難い。実際には C 型肝炎ウイルスが発見された 1988 年以降、予後がはっきりしてきてから肝臓専門分野以外への波及力も及んでいったものと推察される。一方、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 年以前から認識されていた。感染のリスクを下げるための努力も企業ベースでは成されてはいたが、こと C 型に関してはウイルスが発見されていない段階での検討は容易ではなかったかもしれない。第 IX 因子に関しても同様な経過と考えられる。輸血学会分野、血液学会分野ではその止血効果が定かではなくむしろ使用が血栓形成を促進する危険も指摘されており積極的使用は推奨されてはおらず、かつまた肝炎発症リスクが高まっていることは 1960 年代から報告されている。もっとも積極的に fibrinogen 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。Fibrin 糊は外科領域でも多く使われ肝炎のリスクは同様であり、輸血しないような症例にも出血予防に安易に用いられた可能性がある。

産科領域の出血治療の変遷を、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 年(昭和 41 年)からフィブリノーゲンの使用が推奨され、1990 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。2004-5 年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ーゲン製剤の有用性は肝炎感染のリスクを上回るものであるとして、使用の正当性を述べている。

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進行の危険性が evidence となった。その重症度に関しては、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ーゲンを使用していた。しかし、医師の裁量の範囲で安易に投与されていた可能性が高く、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。産科的出血に対してフィブリノーゲン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 人程度に激減しており、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到底断じられない。これらの結果を今後に反映させるためには、当時のフィブリノーゲンを使用した医師へのアンケートや聞き取りが必要となるが、昨今の医師不足、特に産婦人科医の不足などへの影響も考慮しつつ慎重な対応が必要と考えられる。いずれにしても再発防止についての提言として、学会や専門分野が独自に各分野の知見を治療応用に広めていく際には、医師の裁量権は大いに尊重されるべきであるが、それを野放しにしておくことも避けなければならない、バランスの取れた監視機構と学際的なかつ社会への還元を大きな柱とした情報公開、伝達を構築しなければならない。

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- 26 フィブリノゲン製剤の有用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
5-26-1	1957 (S32)	James H. Graham ら 『POSTOPERATIVE HYPOFIBRINOGENEMIA Diffuse Intravascular Thrombosis after Fibrinogen Administration』The New England Journal of Medicine 257 巻 3 号	従来、フィブリノゲンは先天性及び後天性フィブリノゲン血症状態を改善するために使用されており、その使用による合併症は、当時まで肝炎発生のみであったが、著者がフィブリノゲンを投与した後、術後低フィブリノゲン血症を生じて広汎な血管内フィブリン沈着及びこれによる内臓梗塞が生じた症例があったことを報告。
5-26-2	1959 (S34)	川上博(鹿児島市立病院産婦人科部長) 『産科領域に於ける無線維素原血症』産婦人科の実際 8 巻 5 号	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。
5-26-3	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 11 巻 8 号	無線維素原血症について、大量の輸血とフィブリノーゲン(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。
5-26-4	1963 (S38)	Cronberg (Sweden) 『フィブリノゲンにより感染する肝炎』	フィブリノゲン製剤を投与した 49 例の患者のうち、15 例に肝炎発生したこと、そのうち 6 例は輸血を受けたことがなく、他の肝炎感染源や肝障害の薬剤を服用したことがなかったこと、15 例すべてで肝炎感染はフィブリノゲン由来である可能性が高いことを記載
5-26-5	1965 (S40)	F. Rodriguez - Erdmann (USA) 『BLEEDING DUE TO INCREASED INTRAVASCULAR BLOOD COAGULATION』The New England Journal of Medicine 273 巻 25 号	Dicekmann 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。
5-26-6	1967 (S42)	百瀬和夫(東邦大学医学部産婦人科教室講師) ら『正常位胎盤早期剥離におけるショック』産婦人科の実際 16 巻 3 号	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。
5-26-7	1967 (S42)	二之宮景光(東京大学) ら『輸血源よりみた血清肝炎に関する考察』日本輸血学会雑誌 14 巻 4,5,6 号	供血源と肝炎の発生について調査したところ、献血単独輸血で肝炎を発病したものの中にフィブリノゲン製剤の投与が行われていたこと、胸部外科でフィブリノゲン製剤の投与を受けた 6 症例のうち 4 症例に肝炎の発声を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
5-26-8	1968 (S43)	真木正博(弘前大学医学部産科婦人科学教室助教授) ら『正常位胎盤早期剥離の臨床』産婦人科治療 17 巻 1 号	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か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
5-26-9	1968 (S43)	二之宮景光(東京大学) ら『手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究』日本輸血学会雑誌 16 巻 4,5,号	東大第 2 外科、胸部外科における輸血後肝炎発生の状況について、フィブリノゲン製剤を投与したもののうち、3 例について発生を認めたとし、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。
5-26-10	1969 (S44)	島田信宏(国際聖母病院産婦人科) 『分娩周辺期の出血一産科ショックー』助産婦 23 巻 5 号	無フィブリノーゲン血症の治療は、出血対策のほかには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。

文献番号	年	出所	内容
5-26-11	1969 (S44)	村上元孝（金沢大学村上内科）ら 『Consumption—Coagulopathy』臨床血液 10巻2号	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。
5-26-12	1970 (S45)	真木正博（弘前大学医学部産科婦人科学教室助教授）『産科的低線維素原血症の臨床的考察』日本医事新報 2387号	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。
5-26-13	1970 (S45)	松岡松三（新潟大学医学部第1内科）ら『血管内凝固症候群—内科領域を主として—』血液と脈管 1巻2号	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。
5-26-14	1971 (S46)	川上博（東京女子医科大学産科婦人科学教室教授）『産科ショックとその対策』産婦人科治療 22巻1号	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。
5-26-15	1971 (S46)	David M. C. Sutton (USA) ら 『Intravascular coagulation in abruptio placentae』 Am. J. Obstet. Gynecol. 109巻4号	凝固因子濃縮製剤、特にフィブリノ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。
5-26-16	1972 (S47)	Benny Waxman (USA) ら 『Use of heparin in disseminated intravascular coagulation』 Am. J. Obstet. Gynecol. 112巻3号	常位胎盤早期剥離 10 症例における凝固及びフィブリノー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、フィブリノーゲン投与や輸血をする必要はほとんどなく、フィブリノー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、従来のフィブリノー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。
5-26-17	1973 (S48)	一戸喜兵衛（和歌山県立医科大学産科婦人科学教室教授）ら『常位胎盤早期剥離』産婦人科治療 26巻6号	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
5-26-18	1975 (S50)	真木正博（弘前大学医学部産科婦人科学教室助教授）『産婦人科領域における出血』診断と治療 63巻5号	（新鮮血、フィブリノーゲン、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体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。

文献番号	年	出所	内容
5-26-19	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 32巻12号	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。
5-26-20	1976 (S51)	松田保(東京都老人総合研究所臨床第二生理, 東京都養育院病院)『DIC症候群』	DICの補充療法について、リノーゲン投与はまったく無効で、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。
5-26-21	1978 (S53)	寺尾俊彦(浜松医科大学産婦人科学教室助教授)『DICの診断と治療』産婦人科治療 37巻6号	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。
5-26-22	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 30巻5号	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、前身の抹消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。
5-26-23	1978 (S53)	高木輝(九州大学医学部第1外科教室)ら『外科領域におけるDIC』臨床病理 臨時増刊特集 32号	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。
5-26-24	1978 (S53)	吉利和 翻訳『ハリソン内科学第8版』	正常血漿中のフィブリノーゲン値は、200mg/dlから400mg/dlであるところ、その欠乏は、先天性に起こることも、獲得性に起こることもあり、低フィブリノーゲン血症及び血管内凝固を伴う疾患には、①凝固への局所的刺激として、巨大血管腫、大動脈瘤、巨大血栓などの血管性のものと火傷、死児稽留、胎盤早期剥離、羊水栓塞などの組織障害、②蛇毒、ショック、グラム陰性菌又は腸性筋による敗血症、前立腺腫瘍、白血病などの凝固への全身的な刺激、肝臓障害による凝固調節の刺激場度などが記載されている。 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、フィブリノーゲンはできる限り投与しない方がよいことが記載されている。
5-26-25	1979 (S54)	坂元正一(東京大学医学部産婦人科学教室)ら『産科領域とDIC』医学のあゆみ 109巻13号	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。
5-26-26	1979 (S54)	真木正博(秋田大学医学部産婦人科学教室教授)ら『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年度事業集報告	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の心配はあるが、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。

文献番号	年	出所	内容
5-26-27	1980 (S55)	赤羽賢浩(東京都臨床医学総合研究所)ら『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 21 巻 1 号	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。
5-26-28	1981 (S56)	寺尾俊彦(浜松医科大学産婦人科教室助教授)ら『羊水塞栓症』産婦人科 MOOK 16 巻	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。
5-26-29	1981 (S56)	小林隆夫(浜松医科大学産婦人科学教室)ら『最近経験した DIC の 3 例』産婦人科・新生児血液 5 巻 1 号	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。
5-26-30	1981 (S56)	F. Bonnar 『Haemostasis and coagulation disorders pregnancy』Haemostasis and Thrombosis	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、羊水塞栓症、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。
5-26-31	1982 (S57)	Ashley T. Coopland 『COAGULATION DEFECTS』Obstetrics and Gynecology 4 th ed.	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。
5-26-32	1983 (S58)	雨宮章(聖マリアンナ医科大学産婦人科教室助教授)『産婦人科領域の DIC とその対策』産婦人科の実際 32 巻 1 号	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。
5-26-33	1983 (S58)	神前五郎(東京都立駒込病院副院長)『DIC とその治療』外科治療 49 巻 4 号	DIC 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。
5-26-34	1983 (S58)	寺尾俊彦(浜松医科大学産婦人科助教授)『産科ショックと DIC』産婦人科の世界 35 巻 9 号	DCI により失われた凝固因子も新鮮凍結血漿で補うことができ、fibrinogen 量が低下し止血困難となった場合にも、その大部分の場合では fibrinogen 製剤は不要であるし、また、fibrinogen 製剤を大量に投与すると DIC を助長させることを記載。

文献番号	年	出所	内容
5-26-35	1983 (S58)	池ノ上克(鹿児島市立病院周産期医療センター)ら『母体の出血傾向出現例に対する治療』周産期医学 13 巻 4 号	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。
5-26-36	1983 (S58)	鈴木正彦(杏林大学産科婦人科学教室教授)ら『DIC 症候群』産婦人科の世界 35 巻	DIC により欠乏した血液凝固因子及び血小板を補充する補充療法としては、新鮮血輸血及び血小板輸血などが行われ、フィブリノゲンやその他の凝固因子製剤を投与することは、DIC を更に悪化させるとの考え方もあり、現時点では、その投与は否定的な傾向にあると記載。
5-26-37	1983 (S58)	吉原みな子(国立予防衛生研究所)『供血者の選択に必要な検査』Medical Technology 11 巻 7 号	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。
5-26-38	1964 (S59)	横井泰(東京大学胸部外科)ら『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 30 巻 5 号	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も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。
5-26-39	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 9 巻 5 号	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。
5-26-40	1985 (S60)	松田保(金沢大学医学部第 3 内科)『治療総論』臨床病理—DIC の病態と臨床—その問題点 臨時増刊 63 号	フィブリノゲンは、それのみでは 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。
5-26-41	1987 (S62)	松田保(金沢大学教授・第 3 内科)『DIC とその治療』臨床科学 23 巻 6 号	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。
5-26-42	1988 (S63)	真木正博(秋田大学医学部産科婦人科学教室)『フィブリノゲンと産科出血』医学のあゆみ 145 巻 11 号	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、致命的な出血をみるものがまれではなく、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、輸血さえしていれ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ビテート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。
5-26-43	1988 (S63)	寺尾俊彦(浜松医科大学医学部産婦人科教室)ら『特集産科 DIC 治療の実際』臨床婦人科産科 42 巻 8 号	消費性凝固障害に対する補充療法の項目で、DIC で失われた凝固因子や血小板は、諸種の凝固因子を含んでいる新鮮凍結血漿や新鮮血及び血小板浮遊液で十分補い得ること、fibrinogen 低下が著明な場合には、fibrinogen 製剤を投与することもあるが、大部分はその必要性はないこと、高 fibrinogen 状態はむしろ血液粘度を上昇させ、DIC をさらに悪化させる心配があること、同製剤を使用しても 1 日 3g にとどめることを記載。

文献番号	年	出所	内容
5-26-44	1988 (S63)	Bryan M. Hibbard 『Blood coagulation and its disorders in pregnancy』 Principles of Obstetrics	胎盤早期剥離は、産科でみられる凝固不全の原因としてもっとも一般的なものであり、これが起きると、血液凝固カスケードが活性化し、その結果、凝固成分が継続的に消費され、また、活性化因子が局所的に放出されると、それにより局所性の繊維素溶解が生じ、FDP が上昇し、これが全身循環中へと放出されると、血小板機能やトロンビン/フィブリノゲン反応に影響を及ぼし、また、抗凝固作用も示すことが記載されている。そして、その管理として、凝固不全の発見及びその影響を最小限に食い止めるためには、ショックの治療を行い、かつ妊娠を終了させる必要があること、血液量減少症に対しては、保存赤血球、クリオプレシピテート又は新鮮凍結血漿を用い（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。
5-26-45	1989 (H1)	社団法人日本母性保護医協会 『産科における救急処置』	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、フィブリノゲンは止血困難な場合に用い、3g 使用するが、肝炎ウイ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。
5-26-46	1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky 『Coagulation defects in pregnancy』 Obstetrics	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。
5-26-47	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』日本臨牀 51 巻 1 号	DIC の補充療法として、DIC により血小板及び凝固性因子 (特にフィブリノゲン) が低下しているから、血小板の補充には濃厚血小板又は多血小板血漿を用い、凝固性因子の補充には新鮮凍結血漿、フィブリノゲン製剤などを輸注するが、DIC 亢進のおそれがあることから、抗凝固薬の投与下で補充を行うこと、血液製剤の使用に当たっては C 型肝炎、新鮮凍結血漿では過量投与に注意することを記載。
5-26-48	1993 (H5)	泉信一 (三重大学内科) ら 『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 90 巻臨時増刊号	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。
5-26-49	2002 (H14)	高松純樹 (名古屋大学医学部附属病院輸血部) 『新鮮凍結血漿の特徴とその使用法』産科と婦人科 69 巻 8 号	産科領域における DIC は、胎盤早期剥離、羊水塞栓症、子宮内感染、死亡胎児稽留などの病態で認められ、他科領域にみられる DIC に比べて経過が極めて早く、凝固因子、特にフィブリノゲン値が著しく低下することから FTP の投与だけでは不十分で、原因の除去としての外科的処置に加え、高濃度のフィブリノゲンの補充が必要であること、フィブリノゲン製剤は先天性のフィブリノゲン血症患者に限られていることから、一般に使用することはできないこと、フィブリノゲンを多く含有するクリオプレシピテートも日本赤十字社から供給されていないから、院内で FTP から作成する必要があるが、緊急時に直ちに作成することはできず、何らかの対策が必要であることを記載。

参考3：医師アンケートについて

<対 象> 50歳以上の医師のうち

産科、胸部外科、消化器外科、小児科を専門として挙げている方

※アンケート会社のパネルの持ち方によっては、事前に選択できない可能性もある

アンケート項目（案）

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

班長 堀内 龍也

本調査は、薬害肝炎の再発防止策を検討するにあたり、肝炎被害発生・拡大当時のフィブリノゲン製剤（糊としての使用は除く）、フィブリン糊、第IX因子複合体製剤（クリスマシン、PPSB・ニチャク、コーナイン）の使用状況等についてお伺いするものです。

（統計的に処理されるから・・・等々の説明は、アンケートパネル登録時にされているので不要）

F1 年齢（SA・必須）：

1. 50～54 歳
2. 55～59 歳
3. 60～64 歳
4. 65～69 歳
5. 70～74 歳
5. 75～79 歳
6. 80～84 歳
7. 85 歳以上

F2 性別（SA・必須）：

1. 男性
2. 女性

F3 専門分野（SA・必須）：

1. 産科
2. 胸部外科
3. 消化器外科
4. 小児科
4. その他・内科系（具体的に： ）
5. その他・外科系（具体的に： ）

F4 所属病医院の種別（SA・必須）：

1. 大学病院
2. 国立病院
3. 公立病院
4. 私立病院
5. 私立診療所

F5. 所属する病医院の病床数

1. なし
2. 19 床以下
3. 20 床以上
4. 100 床以上

問1. フィブリノゲン製剤のこれまでの使用経験（糊以外の使用）（SA・必須）

- 1.使用経験 10 例以上 2.使用経験 1~9 例 3.使用経験はない

問2. フィブリン糊のこれまでの使用経験（SA・必須）

- 1.使用経験 10 例以上 2.使用経験 1~9 例 3.使用経験はない

問3. 第IX因子複合体製剤のこれまでの使用経験（SA・必須）

- 1.使用経験 10 例以上 2.使用経験 1~9 例 3.使用経験はない

問4. 上記製剤および血液製剤全般の使用による肝炎感染の可能性の認識について

4-1. 昭和 40 年代における認識（SA・必須）

フィブリノゲン製剤

1. 感染しない 2. 感染するが 5%未満 3. 5-15%程度 4. 15-30%程度
5. 30-50%程度 6. 50-90%程度 7. 90%以上

フィブリン糊

1. 感染しない 2. 感染するが 5%未満 3. 5-15%程度 4. 15-30%程度
5. 30-50%程度 6. 50-90%程度 7. 90%以上

第IX因子複合体製剤

1. 感染しない 2. 感染するが 5%未満 3. 5-15%程度 4. 15-30%程度
5. 30-50%程度 6. 50-90%程度 7. 90%以上

血液製剤全般

1. 血液製剤である以上は肝炎感染の危険性があると認識していた
2. 血液製剤によっては、肝炎感染の危険性があるものもあると認識していた
3. 血液製剤に肝炎感染の危険性があるとは認識していなかった
4. その他

4-2. 昭和 50 年代における認識（SA・必須）

フィブリノゲン製剤

1. 感染しない 2. 感染するが 5%未満 3. 5-15%程度 4. 15-30%程度
5. 30-50%程度 6. 50-90%程度 7. 90%以上

フィブリン糊

1. 感染しない 2. 感染するが 5%未満 3. 5-15%程度 4. 15-30%程度
5. 30-50%程度 6. 50-90%程度 7. 90%以上

第IX因子複合体製剤

1. 感染しない 2. 感染するが 5%未満 3. 5-15%程度 4. 15-30%程度
5. 30-50%程度 6. 50-90%程度 7. 90%以上

血液製剤全般

1. 血液製剤である以上は肝炎感染の危険性があると認識していた
2. 血液製剤によっては、肝炎感染の危険性があるものもあると認識していた

3. 血液製剤に肝炎感染の危険性があるとは認識していなかった
4. その他

4-3. 昭和 60 年代における認識 (SA・必須)

フィブリノゲン製剤

1. 感染しない
2. 感染するが 5%未満
3. 5-15%程度
4. 15-30%程度
5. 30-50%程度
6. 50-90%程度
7. 90%以上

フィブリン糊

1. 感染しない
2. 感染するが 5%未満
3. 5-15%程度
4. 15-30%程度
5. 30-50%程度
6. 50-90%程度
7. 90%以上

第IX因子複合体製剤

1. 感染しない
2. 感染するが 5%未満
3. 5-15%程度
4. 15-30%程度
5. 30-50%程度
6. 50-90%程度
7. 90%以上

血液製剤全般

1. 血液製剤である以上は肝炎感染の危険性があると認識していた。
2. 血液製剤によっては、肝炎感染の危険性があるものもあったと認識していた。
3. 血液製剤に肝炎感染の危険性があるとは認識していなかった。
4. その他

問5. 肝炎の予後の重篤性に関する認識

5-1. 昭和 40 年代における認識 (SA・必須)

1. 肝硬変、肝癌へと進展し死に至る重篤な疾患
2. 肝硬変、肝癌へと進展する場合もあるが、通常は一過性の疾患
3. 慢性化はするが、肝硬変、肝癌へは進展しない疾患
4. 急性の疾患であり、慢性化することは稀である疾患
5. その他 (具体的に：)

5-2. 昭和 50 年代における認識 (SA・必須)

1. 肝硬変、肝癌へと進展し死に至る重篤な疾患
2. 肝硬変、肝癌へと進展する場合もあるが、通常は一過性の疾患
3. 慢性化はするが、肝硬変、肝癌へは進展しない疾患
4. 急性の疾患であり、慢性化することは稀である疾患
5. その他 (具体的に：)

5-3. 昭和 60 年代における認識 (SA・必須)

1. 肝硬変、肝癌へと進展し死に至る重篤な疾患
2. 肝硬変、肝癌へと進展する場合もあるが、通常は一過性の疾患
3. 慢性化はするが、肝硬変、肝癌へは進展しない疾患
4. 急性の疾患であり、慢性化することは稀である疾患

5.その他 (具体的に：)

問6. 上記製剤の使用は、当時の医療事情では止むを得なかったか

6-1. 昭和40年代当時の認識 (SA・必須)

フィブリノゲン製剤

- 1.当時の医療事情ではやむを得なかった
- 2.当時の医療事情でも改善の余地はあった
- 3.その他

フィブリン糊

- 1.当時の医療事情ではやむを得なかった
- 2.当時の医療事情でも改善の余地はあった
- 3.その他

第IX因子複合体製剤

- 1.当時の医療事情ではやむを得なかった
- 2.当時の医療事情でも改善の余地はあった
- 3.その他

6-2. 昭和50年代当時の認識 (SA・必須)

フィブリノゲン製剤

- 1.当時の医療事情ではやむを得なかった
- 2.当時の医療事情でも改善の余地はあった
- 3.その他

フィブリン糊

- 1.当時の医療事情ではやむを得なかった
- 2.当時の医療事情でも改善の余地はあった
- 3.その他

第IX因子複合体製剤

- 1.当時の医療事情ではやむを得なかった
- 2.当時の医療事情でも改善の余地はあった
- 3.その他

6-3. 昭和60年代当時の認識 (SA・必須)

フィブリノゲン製剤

- 1.当時の医療事情ではやむを得なかった
- 2.当時の医療事情でも改善の余地はあった
- 3.その他

フィブリン糊

- 1.当時の医療事情ではやむを得なかった
- 2.当時の医療事情でも改善の余地はあった

3.その他

第IX因子複合体製剤

- 1.当時の医療事情ではやむを得なかった
- 2.当時の医療事情でも改善の余地はあった
- 3.その他

問7. 上記製剤の治療効果について (SA・必須)

フィブリノゲン製剤

- 1.治療効果は高かった
- 2.治療効果はあったがより治療効果の高い製剤が存在した
(より治療効果が高い製剤名：)
- 3.治療効果は低かった
- 4.覚えていない・どちらとも言えない

フィブリン糊

- 1.治療効果は高かった
- 2.治療効果はあったがより治療効果の高い製剤が存在した
(より治療効果が高い製剤名：)
- 3.治療効果は低かった
- 4.覚えていない・どちらとも言えない

第IX因子複合体製剤

- 1.治療効果は高かった
- 2.治療効果はあったがより治療効果の高い製剤が存在した
(より治療効果が高い製剤名：)
- 3.治療効果は低かった
- 4.覚えていない・どちらとも言えない

問8. 昭和 40～60 年代当時に見た学会、論文などの症例集積に、使用症例が含まれていた記憶があるか

8-1. 昭和 40 年代当時の認識 (SA・必須)

- 1.含まれており参考にしていた
- 2.含まれていたが参考にしていなかった
- 3.含まれてはいなかった
- 4.分からない、知らない
- 5.その他 (具体的に：)

8-2. 昭和 50 年代当時の認識 (SA・必須)

- 1.含まれており参考にしていた
- 2.含まれていたが参考にしていなかった

- 3.含まれてはいなかった
- 4.分からない、知らない
- 5.その他（具体的に： _____)

8-3. 昭和 60 年代当時の認識 (SA・必須)

- 1.含まれており参考にしていた
- 2.含まれていたが参考にしていなかった
- 3.含まれてはいなかった
- 4.分からない、知らない
- 5.その他（具体的に： _____)

問9. 昭和 40～50 年代当時、治療方針を決定する際に、参考にしていたものは何かよく使うものから順に、該当するもの全てを回答してください (MA)

1. 教科書の記述
2. 治療指針、マニュアル等の記述
3. 学術論文等の記述
4. 院内の医師等の指導、意見
5. 専門分野において著名な医師の意見
6. その他（具体的に： _____)

問10. フィブリノゲン製剤、フィブリン糊および第Ⅸ因子複合体製剤により、肝炎、肝硬変、肝癌になった患者に対する現在の考え (SA・必須)

1. 止むを得ない処置であった
2. 今考えるともう少し慎重に検討すべきだったかもしれない
- 3.その他

問11. 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」※について (SA・必須)

(※裁判の概要を 1～2 行で記載、フィブリノゲンを使わなかったことで敗訴したという程度)

11-1.上記裁判判決を知っているか

1. 内容を知っている
2. 聞いたことはあるが内容までは詳しく知らない
3. 全く知らない

11-2. (上記 11-1 で、1, 2 と回答した方のみお答えください)

上記裁判判決は、自らの治療方針に影響したか

1. 大きく影響した

2. 多少は影響した
3. 影響はしなかった
4. 分からない
5. その他（具体的に： _____)

問12. 「輸血用血液製剤は日本赤十字社がすぐには持ってきてくれないため、常備されている血液分画製剤を利用する」という意見について、以下の中から先生のお考えに近いものを1つお答えください。 (SA・必須)

1. 当時そのような考えを持っていた
2. そのような考えは持ってはいなかったが、
周囲の医師がこのような発言をしていたのを聞いたことがある
3. そのような考えは持ってはいなかったし、周囲でも聞いたことがない
4. わからない
5. その他（具体的に： _____)