

(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—産科ショック—』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、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し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。