

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

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

また、下表に産科領域における今日の治療指針のまとめを示す。

図表 5-27 産科領域における今日の治療指針の記述

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

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

図表 5-28 最新産科学 異常編（文光堂）における記載の変遷

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

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

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

図表 5-29 フィブリノゲン製剤投与による肝炎以外の危険性を論じた報告

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

| 文献番号 | 年 | 出所 | 内容 |
|---------|---------------|---|---|
| 5-29-6 | 1981 (S56) | Bonnar F. Haemostasis and coagulation disorders pregnancy. <i>Haemostasis and Thrombosis</i> 1981; 454-463 | 産科における血液凝固障害及び重篤な出血は、胎盤早期剥離、羊水栓塞症、死亡胎児停留又は稽留流産などを素因として生じ、この際、血管内凝固及び繊維素溶解により凝固因子及び血小板が消費される結果として、止血障害が現れることが明らかにされていることが記載されている。また、胎盤早期剥離は、ほとんどの産科で凝固不全のもっとも一般的な原因となっており、その剥離の程度及び胎盤出血が著しいほど止血障害が現れやすいこと、フィブリノゲンが著しく減少している場合には、通常、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子及び血小板も減少しており、この凝固因子の減少に伴い、フィブリン分解産物等が上昇し、これが循環内に流入することにより抗凝固作用が働くことが記載されている。そこで、これを前提として、胎盤早期剥離においては、循環血液量減少性ショックは血管内凝固を亢進することから、循環血液量を十分に修復することが、血管内凝固からフィブリン溶解への過程を予防するための重要な要素であり、重症な出血や凝固障害がある場合には、新鮮血を輸血し、これを入手できない場合には、フィブリノゲンおよびアンチトロンビンⅢを補充できる新鮮凍結血漿を用いるべきであり、濃縮フィブリノゲンは、その投与後にアンチトロンビンⅢを急激に減少させ、血管内凝固を悪化させ得ることから避けるべきことなどが記載されている |
| 5-29-7 | 1983 (S58) | 雨宮章 「産婦人科領域のDICとその対策」 <i>産婦人科の実際</i> 1983; 32(1); 3-10 | 産科領域のDICに対する療法として、フィブリノゲン製剤の投与については、DICの発生機序から考えて、他科領域ではDICを助長するおそれがあることからむしろ禁忌と考えられているが、広範な創面を有し、大出血を伴う産科領域では、できる限り早急に止血することは患者の予後に有利と考えられ、この点が他科領域のDICと異なると思われること、過量投与はDICを助長させるおそれがあるため慎重な判断が必要であること、大出血に対する予防的投与は、DICを医原的に発生させる可能性があり非常に危険であることから行ってはならないこと、その他の補充療法としては、新鮮凍結血漿及びクリオプレシピテートも利用価値が高いとされていることを記載。 |
| 5-29-8 | 1983 (S58) | 神前五郎 「DICとその治療」 <i>外科治療</i> 1983; 49(4); 398-406 | DICに対する、補充療法としては、輸血や新鮮凍結血漿の輸注が有効であり、フィブリノゲン液及びクリオプレシピテートなどは血管内の血栓形成を助ける可能性があることから、特別の場合以外には、使うべきではなく、使用する際にはヘパリン等の抗凝固療法下で行うべきと記載。 |
| 5-29-9 | 1983 (S58) | 寺尾俊彦 「産科ショックとDIC」 <i>産婦人科の世界</i> 1983; 35(9); 883~889 | DCIにより失われた凝固因子も新鮮凍結血漿で補うことができ、fibrinogen量が低下し止血困難となった場合にも、その大部分の場合ではfibrinogen製剤は不要であるし、また、fibrinogen製剤を大量に投与するとDICを助長させることを記載。 |
| 5-29-10 | 1983 (S58) | 鈴木正彦、阿部穰、岡宮久明 「DIC症候群」 <i>産婦人科の世界</i> 1983; 35(1); 15-20 | DICにより欠乏した血液凝固因子及び血小板を補充する補充療法としては、新鮮血輸血及び血小板輸血などが行われ、フィブリノゲンやその他の凝固因子製剤を投与することは、DICを更に悪化させるとの考え方もあり、現時点では、その投与は否定的な傾向にあると記載。 |
| 5-29-11 | 1985 (S60) | 松田保 「治療総論」 <i>臨床病理</i> 1985; 63(臨時増刊); 79-89 | フィブリノゲンは、それのみでは50mg/dl以下に低下しないと出血を生じず、DICに際してフィブリノゲン製剤を補充目的で使用することはあまり意味がないこと、血栓の材料を補給することによりDICを悪化させる可能性があることを記載。 |
| 5-29-12 | 1988 (S63) | 寺尾俊彦、朝比奈俊彦 「特集産科DIC治療の実際」 <i>臨床婦人科産科</i> 1988; 42(8); 735-738 | 消費性凝固障害に対する補充療法の項目で、DICで失われた凝固因子や血小板は、諸種の凝固因子を含んでいる新鮮凍結血漿や新鮮血及び血小板浮遊液で十分補い得ること、fibrinogen低下が著明な場合には、fibrinogen製剤を投与することもあるが、大部分はその必要性はないこと、高fibrinogen状態はむしろ血液粘度を上昇させ、DICをさらに悪化させる心配があること、同製剤を使用しても1日3gにとどめることを記載。 |

| 文献番号 | 年 | 出所 | 内容 |
|---------|---------------|---|---|
| 5-29-13 | 1988 (S63) | Bryan M. Hibbard Blood coagulation and its disorders in pregnancy. <i>Principles of Obstetrics</i> 1988. p.267-268 | 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。 |
| 5-29-14 | 1993 (H5) | 高橋芳右 「DIC治療の変遷と考え方」 <i>日本臨牀</i> 1993; 51(1); 79-85 | DICの補充療法として、DICにより血小板及び凝固性因子（特にフィブリノゲン）が低下しているから、血小板の補充には濃厚血小板又は多血小板血漿を用い、凝固性因子の補充には新鮮凍結血漿、フィブリノゲン製剤などを輸注するが、DIC充進のおそれがあることから、抗凝固薬の投与下で補充を行うこと、血液製剤の使用に当たってはC型肝炎、新鮮凍結血漿では過量投与に注意することを記載。 |
| 5-29-15 | 2003 (H15) | 高松純樹（名古屋大学医学部附属病院輸血部） 『DICの治療』 <i>総合臨牀</i> 2003; 52(5); 1671-1676 | 補充療法の項目で、APLや産科的DICではフィブリノゲン製剤が有効であること、クリオプレシピテートはフィブリノゲン以外に第VIII因子、第IX因子、フィブロンectinなどを含有しており、フィブリノゲン製剤のかわりに欧米でよく用いられていること、新鮮凍結血漿はすべての凝血因子の補給に用いられるが、フィブリノゲン値を止血レベルである150mg/dl以上に維持できるように投与することは大量の血漿が必要になることから、フィブリノゲン製剤、あるいはクリオプレシピテートが必要であることなどを記載。また、抗凝固療法を行わずに一方的に補充療法を行うことはかえってか凝固状態をもたらすので決して行ってはならないと述べる。 |

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

図表 5-30 フィブリノゲン製剤の危険性に関する各専門領域の認識の変遷

| 年代 | フィブリノゲン製剤による肝炎感染の報告 | 肝臓専門分野による肝炎の重篤性の認識 | 産科の認識 | (参考) 産科以外の認識 |
|-----------------------|---|---|--|--------------|
| 昭和30年代 (1955～1964) | 海外では、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性を報告する文献が既に存在していた。国内でも、昭和39(1964)年に報告がなされた。 | 血清肝炎から慢性肝炎、さらに肝硬変に進展する例が報告され、予後の重篤性が注目され始めた。一方で、慢性肝炎の統一的な診断基準や分類はなされていなかった。 | 肝炎の予後の重篤性に関しては認識されておらず、肝炎感染の危険性についても、血液製剤には一般的に存在するという認識はあったが、それ以上の認識はなかった。 フィブリノゲン製剤の有効性を肯定し、国内でのフィブリノゲン製剤の発売を望む旨が記載された文献が散見される。 | — |

| 年代 | フィブリノゲン製剤による 肝炎感染の報告 | 肝臓専門分野による 肝炎の重篤性の認識 | 産科の認識 | (参考) 産科以外の認識 |
|-----------------------------|---|---|---|--|
| 昭和 40 年代 (1965～ 1974) | 国内においても、フィブリノゲンによる肝炎感染の報告がされ始めた。 | 慢性肝炎については、難治性ではあるものの、従前に考えられていたほど予後不良ではなく、肝硬変に進展する例もあるが、多くの場合は社会復帰が可能であるという報告がなされた。また、1974 (S49)年には、非 A 非 B 型肝炎ウイルスの存在が示唆された。 | 肝炎の予後の重篤性に関しては認識されておらず、肝炎感染の危険性についても、血液製剤には一般的に存在するという認識はあったが、それ以上の認識はなかった。 また、産科出血の治療薬として、フィブリノゲン製剤の記載がある文献が多く見られる。今日の治療指針においても、産科出血の治療薬として、フィブリノゲン製剤が示されている。 | 前半は DIC に対する治療薬として、フィブリノゲン製剤の記載がある文献が多い。後半になると、DIC 治療について、フィブリノゲン製剤の血栓形成の危険性を述べる文献が散見され始める。中でも、1970 (S45)年に松岡らは、「輸血及びフィブリノゲンの単独投与は、血栓の材料を供給することになるため、禁忌である」と述べる。 |
| 昭和 50 年代 (1975～ 1984) | 米国で、肝炎感染の可能性等を理由に、フィブリノゲン製剤の承認取り消しが行われた。 【1977 (S52)年】 | レトロプロスペクティブ研究により、非 A 非 B 型肝炎が高率に慢性化すること非 A 非 B 型肝炎が慢性化することが認識された。また慢性肝炎から肝硬変に進展する例も多く報告され、プロスペクティブ研究によっても慢性肝炎の肝硬変への進展例が報告された。ただ、慢性肝炎の長期予後の解明のためには、より長期の観察が必要と考えられていた。 | 肝炎の予後の重篤性に関しては依然として認識されておらず、フィブリノゲン製剤による肝炎感染についての認識はほとんど進展していないと考えられる。 また、フィブリノゲン製剤については、その有効性を肯定するものが多く、今日の治療指針にも記載があるが、「血液が凝固してきたら速やかに投与を止めること」などの記載もみられ、昭和 40 (1965)年代に比べると、使用に対しては慎重な姿勢になっている。他方、フィブリノゲン製剤の肝炎以外の危険性を述べる文献も散見されるようになる。また、「産科 DIC は他の DIC とは違い、フィブリノゲン製剤が有効」と産科 DIC を他の DIC と区別する記述のある文献が多くなる。 | 昭和 40 年代前半 (1970～1974) 同様、基本的には DIC の治療に対してフィブリノゲン製剤を使わないとの旨の報告が多くなり、フィブリノゲン製剤の使用が減少していったと考えられる。 |

| 年代 | フィブリノゲン製剤による 肝炎感染の報告 | 肝臓専門分野による 肝炎の重篤性の認識 | 産科の認識 | (参考) 産科以外の認識 |
|----------------------------|---|---|--|-----------------|
| 昭和 60 年代 以降 (1985 ～) | 昭和 62(1982)年に青森 県三沢市でフィブリノ ゲン製剤による集団肝 炎感染事件が発生し、 加熱製剤へ切り替えら れた。 しかしながら、その後 乾燥加熱製剤の単独投 与による肝炎感染の報 告がなされた。 | 昭和 50 年代 (1975~1984) に引き 続き、非 A 非 B 型肝炎 の慢性化例、肝硬変進 展例が集積されていっ た。 C 型肝炎ウイルスゲノ ムのクローニングをき っかけに、C 型肝炎の 診断が可能となり、こ れにより従前は非 A 非 B 型肝炎として研究さ れていた慢性肝炎の多 くが C 型肝炎であるこ とが判明した。 | 青森での集団肝炎感染 事件以降、フィブリノ ゲン製剤による肝炎感 染の危険性の認識が急 速に広まった。しかし、 その認識についてはこ の時点においても十分 とは言えず、「フィブリ ノゲン製剤の有効性に 疑問を投げかける文献 もあるが、やはりフィ ブリノゲン製剤が有効 であることには変わり ない。」という論調の論 文も見られる。 1990(H2)年に至るま で、依然として、今日 の治療指針に産科出血 の治療薬としてフィブ リノゲン製剤の記載が ある。 | — |

ii) 医療現場の認識および対応

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

ただし、医療現場の医師の肝炎感染に関する意識について実際に記された資料としては、現状では、裁判における小林隆夫（浜松医科大学、産科）、寺尾俊彦（浜松医科大学、産科）、青木延雄（東京医科大学、内科）らの以下の意見陳述³⁴³⁵³⁶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）

³⁴小林隆夫『陳述書』2005(H17)年2月4日（東京乙A173）

³⁵寺尾俊彦『陳述書』2004(H16)年8月6日（東京乙A149）

³⁶青木延雄『意見書』2004(H16)年7月2日（東京甲A202）