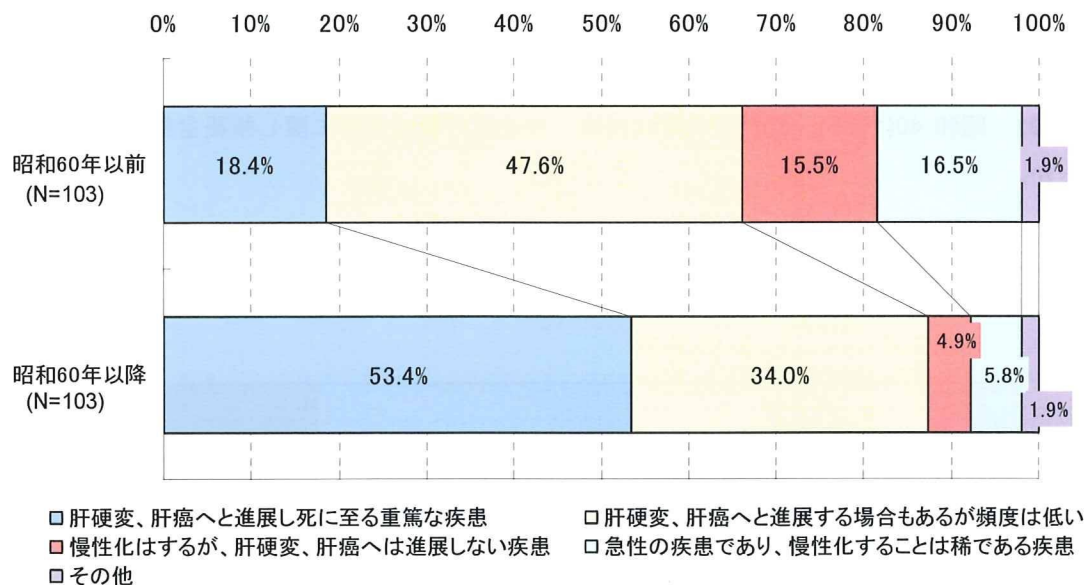


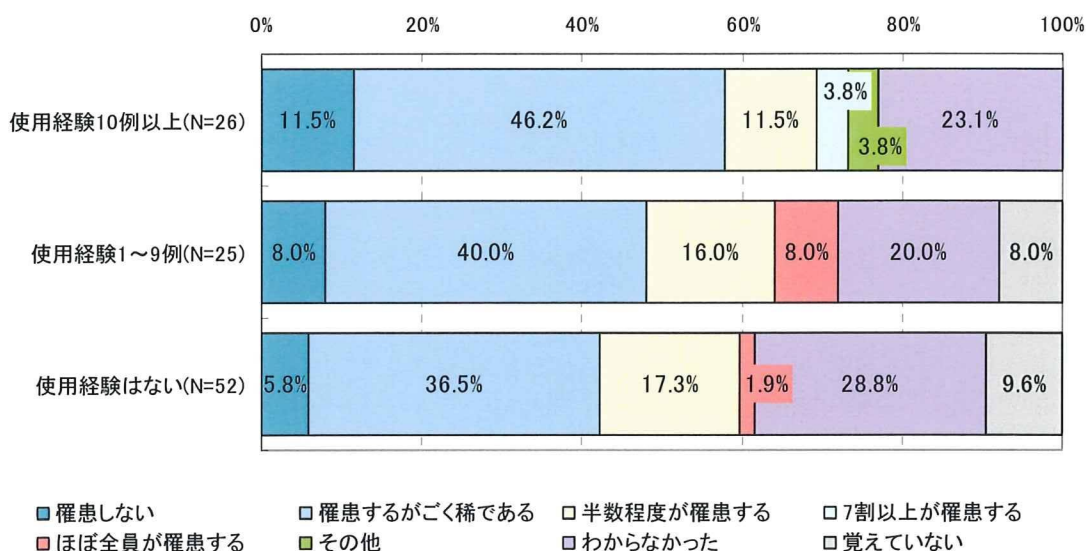
図表 5-99 非 A 非 B 肝炎の予後に関する当時の認識をお答えください。



また、サンプル数は少ないものの、フィブリノゲン製剤の使用経験が多いほど、「罹患しない」や「罹患するがごく稀である」という回答をする割合が高い傾向にあり、非 A 非 B 型肝炎罹患の認識の低さが、フィブリノゲン製剤の使用の一因となっていた可能性が示唆された。

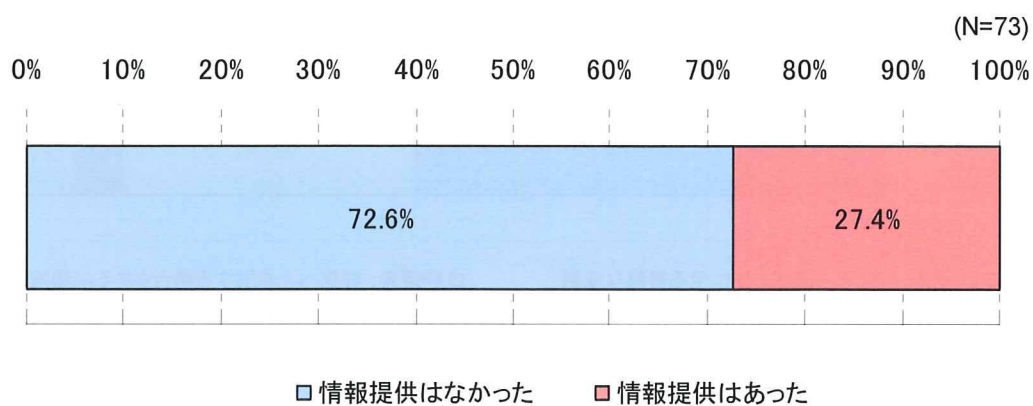
図表 5-100 フィブリノゲン製剤の使用経験例数別

昭和 60(1985)年以降のフィブリノゲン製剤による肝炎罹患に関する認識



非 A 非 B 型肝炎の罹患や予後の重篤性についての認識が低かった一因として、情報提供が不十分であったということが考えられる。実際、本調査では、昭和 40(1965)~50(1975)年代当時に血液製剤の適用等に関して製薬企業からの情報提供がなかったという回答が 7 割を超えていた。

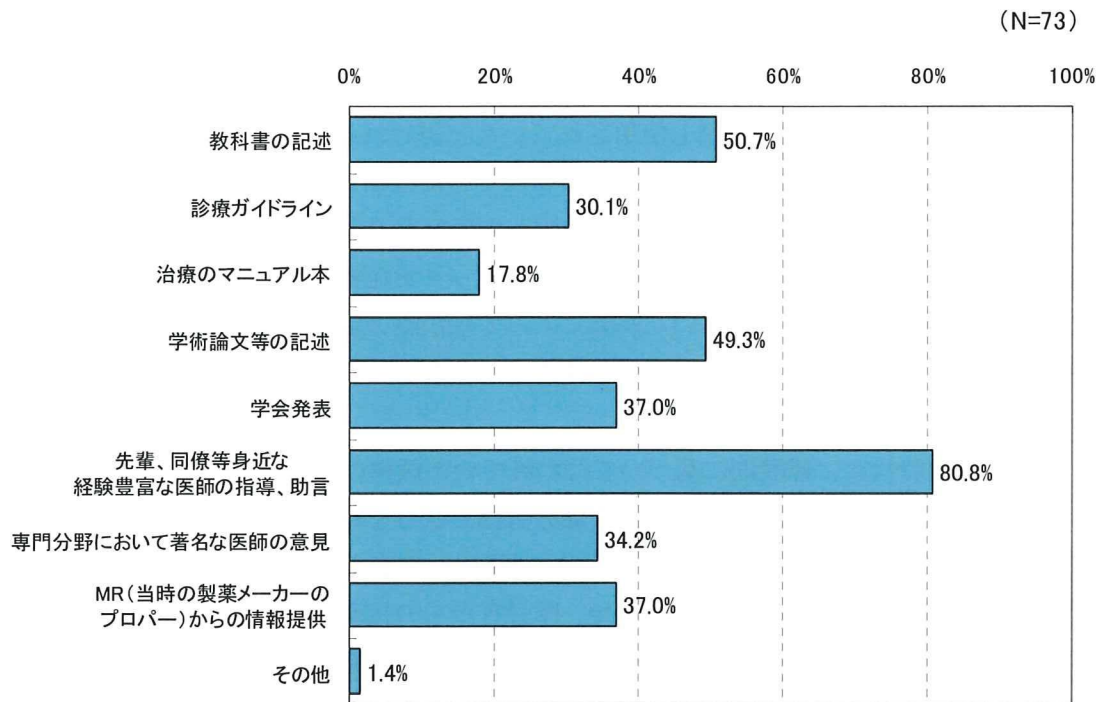
図表 5- 101 昭和 40(1965)~50(1975)年代当時、血液製剤の適用等に関し製薬企業からの情報提供はありましたか。



注) 問 1 で該当年代に治療行為を行っていたと回答した方に対する質問

また、治療方針の決定する際に参考にしたものとして、「先輩、同僚等身近な経験豊富な医師の指導、助言」を参考にすると回答した割合が8割と最も高い。このことから、当時は経験則に基づいた医療が行われていたことが推察され、これが非A非B型肝炎罹患および予後の重篤性に関する認識が低かった一因となっている可能性もあると考えられる。

図表 5-102 昭和40(1965)～50(1975)年代当時、治療方針を決定する際何を参考にしていましたか。  
参考にしていたもの全てを回答してください。



注) 問1で該当年代に治療行為を行っていたと回答した方に対する質問

## 5) アンケート調査の総括

今回の医師へのアンケート結果から、フィブリノゲン製剤の止血に対する効果自体が低い、あるいは評価困難と答えた医師が半数を超えていた。少数とはいえ産科医でさえ半数以上が評価困難と答えていた。第 IX 因子製剤では治療効果が高いと答えたものが 6 割を超えていた。さらに時代と共にそれらの有用性は重きを置かれなくなっていった。しかしフィブリン糊についての有用性は昭和 60(1985)年以前では約 7 割の医師が認め、昭和 60(1985)年以降においても 5 割は代替治療が無いとしており、現在でも手術で用いられているベリプラスト、タココンプなどにその名残をみることがができる。このフィブリン糊を含め血液製剤による肝炎感染のリスク、その重篤性の認識が当時は低く、安易な使用の原因になっていたものと考えられる。また、治療方針の決定にあたっては身近な経験豊富な医師の意見を参考にするという回答が 8 割と最も多く、経験則に基づいた医療が行われていた中でフィブリノゲン製剤などの血液製剤も使用されていたと思われる。さらに、これらの製剤に関する製薬会社からの情報提供は少なく、当然安全性情報は十分には伝わっていなかった。

他方では、輸血が間に合わないときのために使用した医師が 2 割程度存在し、地裁の判決（産科ショック患者に製剤不使用で有罪とされた『弛緩出血ショック止血措置輸血措置懈怠』判例）は大半が認知していなかったとはいえ、知っていた医師にとっては治療方針に影響を与えたものであり、リスクの認知度の低さに、フィブリノゲン製剤の不使用による訴訟のリスクも重なり、使用することが無難な選択となっていた可能性が高い。

EBM の不十分な時代に、経験則に基づいて行われていた医療の一環としてのフィブリノゲン製剤の使用は、当時の医療水準からはやむをえない部分も認めざるを得ない。しかし昨年度の班会議のまとめも踏まえれば、肝炎発症率、その重篤性の当時の認識が、事実より極めて低く見積もられており、これに関する企業から医師への情報提供の不足、厚労省からの指導の遅れ、医師会や学会等内部での情報交換、さらに国の血液製剤指導に関する取組不足などの不作為による被害者増加の責任は関係者全てにおいて免れるものではないものとする。

フィブリノゲン製剤の使用経験がある医師は、使用経験がない医師に比べてフィブリノゲン製剤による肝炎罹患の危険性の認識が低い傾向があり、先輩、同僚等身近な経験豊富な医師の指導、助言により治療方針を決定している傾向が見られた。さらに、学会、論文等の使用症例を参考にしている割合も高い傾向が見られた。

このことからフィブリノゲン製剤の使用は肝炎罹患の認識が低い医師が周囲の意見を参考にしながら経験則に基づき、使用を続けていたということが推察できる。

昭和 60(1985)年以前・以降どちらにおいても、フィブリノゲン製剤の治療効果が高いと考えていた医師の中には、肝炎罹患の危険性および非 A 非 B 型肝炎の重篤性を認識しながらも治療効果の高さからフィブリノゲン製剤を使用していた医師がいたと考えられる。また、フィブリノゲン製剤を使用しているにも関わらずその治療効果を低いと評価している医師はフィブリノゲン製剤による非 A 非 B 型肝炎罹患の危険性、血液製剤全般の非 A 非 B 型肝炎罹患に関する危険性、非 A 非 B 型肝炎の予後の重篤性の認識がいずれも低く、危険性を認識していなかったために漫然と使用した可能性も否定できない。

治療効果は高かったと考え、フィブリノゲン製剤を使用していた医師においても昭和 60(1985)年以降は治療法の改善が可能であったとする割合が高くなっている。この意識の変化の原因の一つにフィブリノゲン製剤による肝炎罹患の危険性の認識および非 A 非 B 型肝炎の重篤性の認識の高まりが考えられる。実際、昭和 60(1985)年以降においては「治療法の改善の余地があった」と回答する医師は、「代替する治療の選択は不可能だった」という医師に比べて、肝炎罹患の危険性の認識および非 A 非 B 型肝炎の重篤性の認識がともに高いという傾向が見られた。また、それらの危険性の認識はフィブリノゲン製剤の予防的な使用の有無にも影響していたと考えられ、予防的な使用をしていない医師は危険性の認識が高いという傾向も見られた。

このような結果から、危険性を認識しながらもその治療効果の高さによりフィブリノゲン製剤の使用していた医師がいたものの、危険性の認識の低さからフィブリノゲン製剤の使用を続けた医師も存在すると推察され、フィブリノゲン製剤による肝炎罹患の危険性や非 A 非 B 型肝炎の重篤性の認識を広めることで、フィブリノゲン製剤の不必要な使用を防げた可能性が高いと考えられる。

## (2) 医師に対するインタビュー調査

分担研究者：高木 均（国立病院機構 高崎病院）

### 1) フィブリノゲン製剤の投与推奨派へのインタビュー結果

フィブリノゲン製剤の使用状況および有用性・危険性に関する認識について2名の医師(医師 A (70歳代、男性) および B (50歳代、男性)) にインタビューを行い、2名の医師 (医師 C (60歳代、男性)、医師 D (50歳代、男性) から文書によりご回答を頂いた。

それぞれの背景としては、フィブリノゲン製剤を

A 医師：実際に使用し、しかも実験的研究も行っていた産婦人科医

B 医師：用いた事は無いが中核病院で危機的産科出血患者を多く診療している産婦人科医

C 医師：先天性無、低フィブリノゲン血症にのみ用いた産婦人科医

これらの調査では、フィブリノゲン製剤の有効性について、以下のような意見を聞くことができ、いずれの医師もフィブリノゲン製剤の止血効果や常温で保存可能であるという利点を評価しており、過去・現在いずれにおいてもフィブリノゲン製剤は有用である認識を持っていることが明らかになった。また、いずれの医師からも産科出血は、他の出血とは異なった病態であるという意見が聞かれ、そのためフィブリノゲン製剤でなければ命を救えないケースが現在もあるという意見も聞くことができた。

#### 産科出血の特徴

- ・ 産科の場合、他の診療科の疾患と異なり、非常に早く DIC を起こすという特徴がある。
- ・ 産科の場合、出産後 30 分でフィブリノゲン値が 50mg/dL 以下になるような急激な出血が起こる。他科ではあまり聞かない急激な出血であり、現状では FFP を入れてフィブリノゲンを補っている。
- ・ 内科領域では前骨髄性白血病で DIC になる場合が多いが、その場合はフィブリノゲンではなく血小板が顕著に低下するため、フィブリノゲン製剤の投与は無効であり、血小板の補充が必要である。一方、産科領域においては、フィブリノゲン製剤が顕著に低下するため、産科 DIC に対しては、フィブリノゲン製剤が有効である。
- ・ 産科 DIC に対して、フィブリノゲン製剤の単独投与よりも FFP 等の投与の方が有効であるという論文を昭和 53(1978)年に書いたことがあるが、それは内科領域の医師の意見に流された部分があったためである。この頃は、内科の医師たちが、前骨髄性白血病のデータを用いて、DIC に対してフィブリノゲン製剤は無効だということを盛んに言っており、凝固因子について解明されていない部分もあったため、当時は内科医の意見に流された部分もあった。

#### 現在の医療事情とフィブリノゲン製剤の有用性

- ・ 現状においても血液が迅速に入手できない地域が存在する上、血液センターの集約化により今後は血液の運搬が間に合わないケースが増加することが予想される。

実際、東北地方では降雪で東北新幹線が運転を見合わせた影響で、弘前大学において作製した血液製剤を血液センターでの NAT 検査にかけられないがために 2 日間使えないという問題等

も起きている。

- ・ 現在でも、郊外の開業医では、2～3時間血液が届かないこともしばしばある。200床以上の病院でなければ血液のストックはないものと考えるべきで、確実にストックがあるのは500床以上の病院でしかない。したがって、今でも7～8割の病院では血液のストックはない状態にある。
- ・ 妊産婦10万人のうち200人が死亡していた時代は、血液が届かなければ仕方ないと、ある意味で納得してくれていた。しかし、今はそうもいかない。病気もなく元気な女性が、出産という自然の行為で死亡してしまうことが納得される時代ではない。ただ、一方で、自宅の近くでお産がしたいという思いも依然として強く存在している。
- ・ 大量出血は、300人に1人程度に突然起こるものなので、前もって血液を準備しておくことができない。現在でも、3,000mlの出血の後、運び込まれる妊産婦も少なくない。
- ・ ひどい産科出血のケースでは、現状で用いられているFFPではフィブリノゲンの濃度が違い低すぎて止血が間に合わないこともある。むしろ有効成分の薄い液体を大量に投与することにより肺水腫を起こしてしまい、最悪の場合亡くなるケースもある。
- ・ 現在でも、適応外でのフィブリノゲン製剤の利用により、肺水腫を起こさずに、DICを防ぐことができ、一命を取り留めたというケースを数多く聞いている。
- ・ 現在、羊水塞栓は、DICを抑えれば助かる時代になった。しかし、DICを抑えるには、フィブリノゲン製剤の存在が不可欠なケースもある。
- ・ ハイリスク群を扱う病院ではフィブリノゲンの使用について、勉強したいと言っている。
- ・ フィブリノゲン製剤の有効性は昔も今も変わっておらず、現在であってもフィブリノゲン製剤の使用を推奨する。世界中でフィブリノゲン製剤が用いられており、日本で使用できないことは悲劇的な状況と言ってよいだろう。
- ・ フィブリノゲン製剤の優位性としては、1年間保存可能であることが挙げられる。クリオプレシピテートやFFP（新鮮凍結血漿）はすぐに用いる必要があり、保存ができない。また、フィブリノゲン製剤は溶解すれば使用でき、クリオプレシピテートのように注文して作成するという時間がかからないため、緊急時においては非常に有用である。
- ・ 医療の進歩によりフィブリノゲン製剤を用いるべき場面は減少したが、今でも、田舎や離島など、血液が迅速に確保できない地域の産科ではフィブリノゲン製剤を救急用として常備しておく必要があると考えている。
- ・ 今でも産科大量出血で死亡する妊婦さんは後を絶たず、フィブリノゲン製剤投与は絶対必要である。止血にとってフィブリノゲンほど重要な物質はない。
- ・ フィブリノゲン製剤の使用に反対する産科医は知る限りではない。
- ・ 産科DICに対するヘパリンの使用は怖くてできない。今日の治療指針に処方例としてヘパリンと記載しているようだが、理屈と現場は違う。（出血傾向が改善され、安定してきたら用いる可能性はあるが）

#### 当時の医療事情とフィブリノゲン製剤の有用性

- ・ 問題となっている当時、日本の血液供給は、血の切れ目が命の切れ目という疾患が非常に多か

った。大きな手術の場合は、事前に血液の準備ができるが、急を要する時は、血液を入手できないまま死に至るケースが多かった。

- ・ 一人開業医での出産が6割を占めていた時代には、すぐに使える血液は基本的に存在せず、その時代にはFFPもなかったため、フィブリノゲン製剤が必須だったといえる。
- ・ これまでも、大きな病院に運び込まれるまでの間、アクセスの悪いところにある病院ほど、フィブリノゲン製剤を利用していた傾向にあるはず。その点、フィブリノゲン製剤は乾燥製剤であるため、保存がきき、かつ、大量出血の止血には有効であった。

フィブリノゲン製剤による感染発覚以降の対応については、以下のような意見が聞かれ、医師や行政側にも反省すべき点が大いにあると考えられる。

- ・ 医師が知らなかったことは仕方がないと感じるが、HIVの件にしても、肝炎にしても、医師として、感染があるとわかった時点で、早急に対策をとる必要があったと感じている。これは、医療界も、行政も多いに反省すべき点である。
- ・ 医療現場、行政、企業ともに対応が遅れたことも事実として認める必要がある。また、日本にはモニタリングシステムが欠落していたのは事実である。
- ・ 適応をしっかり持つことは非常に重要である。かつては、確かに必要もないのに使った医師が多い。特に血液製剤は、感染のリスクは常にゼロにはならないので、甘い適応での使用は絶対に避けないといけない。
- ・ 「匙加減」という言葉があるが、薬は、確かに少量過ぎては効かないが、大量では毒になるということを肝に銘じる必要がある。確かに、フィブリノゲン製剤が魔法の薬だった時代があり、その時代は、明らかに安易に使いすぎであり、悲惨な状況であったと感じている。したがって、もちろん救済はすべきであり、再発は防止すべく努力していく必要がある。
- ・ フィブリノゲン製剤の濫用をすることにより、(未知の)ウイルス感染のリスクが増すだけでなく、血管内凝固を促進し、血栓ができる可能性もある。

また、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性や、肝炎の重篤性については、以下のような意見が聞かれ、アンケート結果と同様に、当時は、肝炎感染の危険性や肝炎の予後の重篤性が十分に認識されていなかったことが裏付けられた。これらの情報が医療現場に届けられていれば、フィブリノゲン製剤の安易な投与は避けられた可能性が高いと考えられる。

- ・ 当時、産科領域では、肝炎は肝硬変や肝がんへと進展する疾患だという認識はなく、いつかは治癒する疾患だと考えていた。内科領域では肝炎の予後の重篤性の認識があったかもしれないが、産科領域には伝わっていなかった。
- ・ 薬の投与に関してはリスクとベネフィットのバランスが大切だが、当時輸血も含め血液製剤である限りは肝炎リスクがあると認識していたものの、そのほとんどはB型肝炎であり、ごく一部に非A非B型肝炎に罹患するかもしれないという認識しかなかった。我々産科医は肝炎の専門家ではないので、提供された情報しか分からない。
- ・ 産科出血は命に関わるため、昭和60(1985)年頃までは、たとえ肝炎の予後が重篤であることを知っていても、フィブリノゲン製剤を使用していたと思う。ただし、その場合には、当時でも



患者から了解を得る等のことをしていたかもしれない。

- ・ 仮に肝炎のリスクがあったとしても、目の前にいる大量出血で死に直面している患者を放置するわけには行かない。輸血がすぐ間に合わなければフィブリノゲン製剤を投与する。輸血は分娩室にはないが、フィブリノゲン製剤は常備されていた。したがって、適応があれば、仮に肝炎感染のリスクがあっても患者救命のためにフィブリノゲン製剤を投与するのは正しい診療であり、何ら非難されるものではない。
- ・ 悪いのはフィブリノゲンではなく、フィブリノゲン製剤の中に含まれていたウイルスである。
- ・ 時代とともに、少しずつフィブリノゲン製剤の使用が減少するという流れがあったかもしれないが、それは危険性の認識の浸透ではなく、トラジロール等の分解酵素阻害薬が使用されるようになる等、医療が進歩したためでもあると思う。また、生物製剤を使用するなという意見が、社会的に浸透していたことも影響しているかもしれない。

なお、今回話を聞くことができた3名の医師全員から、下記に挙げるとおり、フィブリノゲン製剤は現在においても有用であり、フィブリノゲン製剤がなければ救えない命もあることなどから、是非再認可して欲しいという意見が聞かれた。

#### フィブリノゲン再認可の必要性

- ・ 昔の、問題のある製剤であれば、もちろん、使う気も奨励する気もない。ただ、現在の製剤であれば、救える命を救うためにも、クリオ製剤もフィブリノゲン製剤も使えるよう見直すべきであろう。
- ・ かつてのフィブリノゲンと今のフィブリノゲンは別物であることも、客観的に理解する必要がある。現在のフィブリノゲン製剤は、膜の残っているウイルスは除去されるようになっているので、E型肝炎かパルボウイルスの感染くらいしか考えられない。むしろ、想定し得る範囲で安全性が確認されていて、かつ、フィブリノゲン製剤でしか救えない命もあることを鑑みると、今はフィブリノゲン製剤をもっと使うべきだと思っている。かつての「汚染のあった悪しき血液製剤」というレッテルのために、感染のない今の製剤をも使えないということが、今後亡くなる方を増やす可能性がある。
- ・ 現在ではフィブリノゲン製剤からウイルスが除去されているため、日本でも後天性低フィブリノゲン血症に対しての使用を認可してもらいたい。
- ・ 適応を厳格にした上で、フィブリノゲン製剤を投与可能にすることが、妊産婦死亡を減らす上で極めて大切なことだと確信している。製剤の安全性は格段に違うので、今後フィブリノゲン製剤の後天性低フィブリノゲン血症に対する適応を取得するようにしたいと思っている。

#### 小括及び感想

インタビューの結果から、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性やC型肝炎の予後の重篤性について十分な認識がなされていなかったことは明らかであり、また安易に使用してきた時代があったことを認める医師もあり、過去のフィブリノゲン製剤の使用については、医療現場でも改善すべき点が少なからずあったと考えられる。これらの医療現場における危険性の認識不足や安易なフィブリノゲン製剤の使用が薬害を拡大させる原因であった。

ただ、危険性の認識不足や安易な使用等の問題もあったとしても、当時のフィブリノゲン製剤の問題の本質は、製剤にウイルスが混入していたことである。濫用に関しては否定的な声もあるが、フィブリノゲン製剤の有効性（治療効果）そのものが完全に否定されているわけではない。このような製剤へのウイルス混入という観点では、現在のフィブリノゲン製剤はC型肝炎ウイルス以外のウイルスも含め、不活化処理法が格段に進歩しており、製剤の有用性が確かならばそれがわずかな感染性によってすべて否定されるのはどうか。

今回のインタビューからフィブリノゲン製剤の使用ニーズを有する医師がいて、中にはフィブリノゲン製剤でしか救えない命が存在するとする主張もなされた。感染の危険性がかなり減少している中で、フィブリノゲン製剤の使用に関する再検討の機会が、過去に薬害を起こしたからという理由のみで与えられないとしたら、残念なことではある。

今回の薬害肝炎事件のみに当てはまることではないが、被害が生じた原因・問題点を明確にし、その問題点が改善もしくは解決されており、かつ科学的・客観的に検討して有用性があり、医師や患者のニーズがある製剤については、再検討の可能性も視野に入れてもよいと考える。(cf.サリドマイド)しかし、血液製剤である以上、未知のウイルスに感染する可能性が100%否定されたわけでは無いので、まずは、適応を厳格にし、危険性に関する情報の伝達方法等についても改善される必要がある。そして、これらの推奨者の主張は必ずしも明確なエビデンスによって裏付けされているわけではない。現に以下のような反論をする医師も存在するのである。

上記3名の産婦人科医以外に、輸血医学の専門医にも文書でのアンケートに答えていただいた。以下に自由記載の全文を掲載する。

フィブリノゲン製剤について、多く使われていた当時と現時点でのお考えを是非お知らせ下さい、  
と言う問いに対して以下回答。

当時：非A非B型肝炎がさほど重篤な肝炎とは認識されていませんでした。フィブリノゲン製剤が時に輸血後非A非B型肝炎を合併することがあっても、大量出血を救命することが最も重要だとひろく受け止められていました。輸血が必ずしも十分に行きわたらない状況でフィブリノゲン製剤が数百、数千名の出血患者を救ってきたことは明白です。

現時点：今でも術中に大量出血で命を失う患者は毎年数百名います。事故や他の原因を含めると千名の方が出血に起因する病態で失命しています。フィブリノゲンが低値であれば止血は不可能で、フィブリノゲン製剤がこれを補うはずですが、保険がきかないので、違法混合診療になってしまいます。輸血医学の専門医として、保険収載されることを願っています。

輸血医学の専門医師からもこのようにフィブリノゲンの有用性を説く意見が寄せられた。

このようにフィブリノゲンについては産科以外の専門領域でも使用が求められている事がわかった。

## 2) フィブリノゲン製剤の投与反対派へのインタビュー結果

フィブリノゲン製剤の使用を推奨しない医師2名（医師D（40歳代、男性）および医師E（50歳代、男性））からも紙面によりご回答頂くことが出来た。この2名の医師はフィブリノゲン製剤に対する考え方に違いがあるものの、フィブリノゲン製剤の使用を推奨していた3名とは異なった意見を有していた。

D 医師：フィブリノゲン製剤の使用経験は無く、すでに後天性の出血には使用禁止の状態で臨床経験が始まり現在に至っている地域中核病院の産婦人科医

E 医師：かつて大学病院で産科的出血の研究歴が有り、現在は開業している産婦人科医。

### 医師Dの意見

- ・ フィブリノゲン製剤の実際の使用経験は無い。
- ・ 産科DICの主な原因は出血でありフィブリノゲンのみでコントロールできる事例は多くない。
- ・ 赤血球輸血は必須で、新鮮凍結血漿で賄うことで治療を行っており、フィブリノゲンの必要性を強く感じる事は無い。
- ・ 危機的出血のガイドライン案では、出血増加が疑われた場合は輸血の準備をしながら高次医療機関へ搬送が推奨されている。
- ・ 輸血の準備ができない診療所のためにフィブリノゲン製剤が必要だという考えが当時の事情で仕方の無いものであったのかは解らないが、現在の医療社会状況には合致しない。
- ・ 強いて言えば、最初からフィブリノゲン製剤を投与するのではなく赤血球、血漿などを補給し、それでもフィブリノゲン値が低く止血し得ない場合に投与を検討するのが順序であろう。

### 医師Eの意見

- ・ 産科DICは凝固に引き続き線溶系の亢進が生じ、他疾患（癌、感染症など）とは異なる病態を示すことは一般に認められている。線溶系亢進の結果、血中フィブリノゲン値は低下し、危機的レベルといわれる100mg/dL以下となる例が多く認められ、かつてはかかる症例に対してはフィブリノゲン製剤投与が推奨されていた。
- ・ しかし、止血には血小板、凝固因子、赤血球の補充など全てが必要である。フィブリノゲンは大事な凝固因子の一つではあるが、大量出血が続いている産科的DICにおいて、一因子だけ補充しても何の意味も無い。
- ・ 大事なのは原因（基礎疾患）の除去である。例えば常位胎盤早期剥離では胎盤の排出が最も重要である。
- ・ 大学病院で24年間に200例以上の産科DICを経験した。その治療にあたっては血液の補充を行ったが、フィブリノゲン製剤は1度も使用せずに治療し救命してきた。治療に主に用いたのは新鮮血、FFP、赤血球濃厚液、血小板である。2例の死亡例を経験したが、一人は心停止後搬送された重症例、もう一人は急性妊娠性脂肪肝の重症例でありいずれもフィブリノゲン製剤で救命し得たかどうか不明である。
- ・ 全てのケースでなく、ある特定のケースではフィブリノゲン製剤の単独投与によって産科的出

血が止まることあり得るかもしれないが、現状ではそのようなケースを同定することは出来ない。血中のフィブリノゲン値を測定している間にも何リットルも出血してしまい、適応を厳格化しようにも病態がそれを許さない事が多い。このような状況でフィブリノゲン製剤を投与するのか、あるいは意味が無いとして投与しないのかは医師の最終判断によるが、凝固因子のすべてが低下する産科的 DIC でフィブリノゲン製剤を単独で投与しても無意味である。

- ・ 個人的に、フィブリノゲンを使わなかったのは、肝炎などの副作用を考慮してのことではなく、フィブリノゲン製剤に効果がないから使用しなかった。産科の本の執筆をした際に、フィブリノゲン製剤が無効であると考えていたにも関わらず、共著者（上司）から追加するように指示され従った経緯がある。その際は、過量投与で無い限り病態を悪化させる事は無く、さらに効果は無いと考えてはいたが、無駄では無いだろうと考えていた。
- ・ 血液が専門で無い産科医は深く考えないで止血効果を期待して使用したであろうことが推察される。

### 小括及び感想

まず、医師 D の意見に対してであるが、当時の医療事情として診療所で分娩するケースが多かった時代を想定すればどうか？

ほとんどの分娩は正常分娩であるが、少数とはいえ一定頻度で治療を要する産科的出血が発生する。その際に、効果的な止血薬が少なく、保険適応で使用できる治療薬があれば、念のためにその治療薬を使用しようという心理が働いても仕方ないとは考えられないか？

あくまで本薬によって引き起こされる肝炎の重篤性が認識されていなかったことが前提であり、情報提供および伝達が間にあわなかった、という事情こそが最大の問題である。

短時間で 2~3 リッター出血してしまう患者も経験される。体内血液量が 4~5 リッターの患者がこれほどの量を出血してしまうのである。もともと健康であった妊婦がショックに陥るかどうかの状態で、児とともに救わなければならないという医療上の緊急性が、当時としては明確でなかった長期的な肝障害の予後への配慮を凌駕してしまう事態は全く論外とは言えまい。当時とすれば何か処置を加えなければ、という意識が働くのは無理も無いことではないか。

ただし D 医師は一線病院で働く産婦人科医であり、実地臨床でフィブリノゲンが無いために診療が立ち行かないという経験をしておらず、そのため推奨派の意見に納得していない。

次に、医師 E の意見に対してであるが、実際の臨床経験に基づく説得力のある意見である。使えばもっと救える、救いやすくなる、と言う意見に対して、使う根拠の薄弱さを指摘し、使用しなくとも治療を遂行してきた実績は無視できない。しかしこういう専門的な立場から信念を持って使用反対を説いた医師が何人いたであろうか、決して多くは無いであろう。

インタビューにより、当時フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性や C 型肝炎の予後の重篤性について十分な認識がなされていなかったことが再確認され、これらの情報の伝達・共有方法に問題があったことが明確になった。

今回のインタビューから、フィブリノゲン製剤の使用ニーズを有する医師がいて、中にはフィブリノゲン製剤でしか救えない命が存在するとする主張もなされた。感染の危険性がかなり減少している中で、フィブリノゲン製剤の有用性に関する再検討の機会が、過去に薬害を起こしたからという理由

のみで与えられないとしたら、残念なことではある。

フィブリノゲン製剤の使用については、現在でも全く相反する主張が未だになされている。これは、いわゆる医学的エビデンスの欠如を物語っている。昨年度の検証の中でも多くの論文を引いたが、フィブリノゲン使用群、非使用群を比較した論文は極めて少なく（後出）、疾患の特殊性（急性期、危機的状態で比較試験に馴染まない）などからデータの蓄積が乏しいものと思われる。肯定派の医師たちは後天性低、無フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤使用の保険適応を求めているが、その際には十分なエビデンスの蓄積を求める必要がある。

当時の添付文書にフィブリノゲン使用に際しては「アメリカにおいては本剤の使用により、15～20%の急性肝炎の発症がある」との報告があり、使用の決定に際して患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益とを秤量すべきである」と記載されているにも拘らずそのリスクは使用を制限し得なかった。そもそも使用の決定に際して患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益とを秤量する、とはいかなることをせよというのであろうか。肝炎の重篤性の内容も知らせずにリスクと利益を秤量し得るはずも無く、今日の治療指針などにも記載されている、慎重に使用せよ、などの文言からはフィブリノゲンの使用を控えよとの意味合いは伝わっていなかったといわざるを得ない。当時の医師がプロパーと呼ばれた旧ミドリ十字社の社員からの情報提供によってどこまで使用制限したかどうかも定かでない。当時の医師—プロパーの関係は現在の医師—MRの関係より様々な意味で厳しさが足らなかったのでは無いかとも思える。

### 3) インタビュー結果の総括

フィブリノゲン推奨派の意見によればフィブリノゲンの必要性、有用性は過去から現在まで減じることはなく、保険使用がないため使用できない現状に不満を持っている。片やフィブリノゲン否定派の意見では実際の薬効自体を認めておらず、その有効性も必要性もないと言い切っている。この全く相反する主張が未だになされていることは、いわゆる医学的エビデンスの欠如を物語っている。昨年度の検証の中でも多くの論文を引いたが、日本ではフィブリノゲン使用群、非使用群と分けて論じた論文は皆無であり、疾患の特殊性（急性期、危機的状態で比較試験に馴染まない）などからデータの蓄積が乏しいものと思われる。海外では海外での使用状況、適応については、ランダム化試験<sup>47</sup>（図表 5-103）が報告され始め、その有効性も報告されつつあるが、その著者ら自身もさらなるデータの蓄積の必要性を説いている<sup>48</sup>（図表 5-104）。わが国でも有効性、必要性を主張するのであればそれに見合うだけの evidence の構築が必要となろう。今後止血にフィブリノゲン製剤を用いるとする意見が台頭してくる場合には、関連の麻酔学会、血栓止血学会、輸血療法・細胞治療学会、産科婦人科学会、などにその有用性の evidence と副作用、適応などを明確にするよう求めたい。（各学会から現時点で提示されている緊急の出血に対する治療ガイドラインを図表 5-105、5-106 として後述した。）

血液製剤の緊急出血における必要性はその効果を実感した医師、乃至は信奉している医師によって広められ、当時の教科書にも記載されそれを読んだ医師もそれに基づき使用したものと思う。肝炎の危険性に触れながらも、その重篤性のエビデンスが当時は確立されておらず、なおかつ保険適応であ

<sup>47</sup> Fenger-Eriksen C, et al. 2009、 Karlsson M, et al, 2009（本章参考資料参照）

<sup>48</sup> Fenger-Eriksen C, et al. Expert Opin Biol Ther 2009; 9: 1325-33

ったこと自体が医療現場での使用を促進させたものと考えられる。安全性が高まった現在ならばなおの事、推奨派の医師たちは後天性低、無フィブリノゲン血症に保険適応を求めており、その際には十分なエビデンスの蓄積を求める必要がある。患者の搬送、血液製剤の供給方法などの産科医療を取り巻く社会情勢の変化、出血に対する総合的な管理を含めた医学の進歩が当時と現在では大いに異なっているにも拘らず、フィブリノゲン製剤が本当に必要なのか不要なのか、未だに結論は出ていないと言える。ただし肝炎患者の発生を回避する手段はより早期の段階から存在しており、それが遅れて多くの患者を発生させた事と製剤自体の薬効については全く別の検証が必要である。

今回のインタビューを通して、現在でもフィブリノゲンの有効性、必要性を是とする意見と非とする意見が存在し、使用できればさらに出血に対する治療が向上するのか変わらないのかについての結論が出ていないことがわかった。20年以上前に遡れば、フィブリノゲンの有用性を否定する根拠が乏しく、かつ有効な治療手段の少ない時代に推奨派の意見が全面に出、多くが使用された事は紛れもない事実である。しかし推奨派の医師にしても肝炎を現在のような予後不良疾患ととらえていれば当然使用は控えられたであろうし、被害を少なくできなかった事を残念であると感じていることもインタビューを通して十分伝わってきた。推奨派の医師たちは総じて産科出血の予測困難性、重篤性を熱っぽく語っており、現場での緊急対応の困難さを強調していた。彼らの語る言葉からは、フィブリノゲンを治療薬として用いた事とそれによってもたらされた肝炎という副産物は別個のものであり、フィブリノゲン投与は緊急の出血から母児を救命せんがための必須の医療行為であったのだという真摯な気持ちが伝わってきた。しかしそれによって肝炎に罹患し、進行し肝硬変、肝癌となり闘病され、或いは亡くなられた患者が厳然として存在している。正しいと信じて行われた医療行為にも負の側面がつきまとうこともまた事実であり、国家レベルでの手厚い補償が行われてしかるべきものとする。

### (3) 総括

今回の医師へのアンケート、インタビューを通して、当時のフィブリノゲン使用者の中にも効果を認めていた医師ばかりでなく、評価困難とする医師も多いことが判明した。現在でもフィブリノゲン製剤の有効性、必要性を是とする意見と非とする意見が存在し、使用できればさらに出血に対する治療が向上するのか変わらないのかについての結論が出ていないことがわかった。ただしフィブリン糊については約7割がその有用性を認めており、局所止血の効果は肯定的にとらえられているものと考えてよいと思う。現在も多くの外科手術で用いられているが、実際には使用群、非使用群の無作為比較試験などによる止血の有効性の検証はなされておらず、本来であればそれも必要である。静注用のフィブリノゲン製剤の効果に対して否定派の意見は少数の人からしか聞くことはできなかった。フィブリノゲンの使用を待望する意見や論文は多く目にする半面、否定的な見解は学会や論文で報告されにくい事もその一因であろう。20年以上前に遡れば、フィブリノゲンは出血に対して保険適応で使用しえた数少ない薬剤で有り、かつ有効な代替治療手段の少ない時代に、推奨派の意見が全面に出、その有用性を否定する根拠も乏しい状態で多くの患者にフィブリノゲンが使用された事は紛れもない事実である。しかし推奨派の医師にしてもC型肝炎が現在のような予後不良疾患ととらえられていれば当然使用は控えられたであろうし、被害を少なくできなかった事を残念であると感じていることもインタビューを通して十分伝わってきた。推奨派の医師たちは総じて産科出血の予測困難性、重篤性を熱っぽく語っており、現場での緊急対応の困難さを強調していた。しかし少数とはいえ実際にフ

ィブリノゲンを使用せずに出血の救急現場で医療を続け、その必要性を毅然として否定する意見も存在する事を提示した。今後止血にフィブリノゲン製剤を用いるとする意見が台頭してくる場合には、関連の麻酔学会、血栓止血学会、輸血療法・細胞治療学会、産科婦人科学会などにその有用性、副作用、ならびに適応ガイドラインなどを十分なエビデンスレベルから明確にするよう求めたい。今回の検証を各学会員に認知してもらうよう何らかの形で資料の提供を行うべきである。現に海外では少数例とはいえ RCT が報告され始め大規模試験も進んでいる事も述べた。分娩という通常の外科手術とは異なる領域での RCT を如何に組み上げて実施するのか。結論がでるまでのハードルはけして低くは無い。

医療界においても歴史は繰り返しており、治療行為が新たな疾患を作り出してしまう事は、特にその時代における未知なる感染症への対応が困難である場合に起き易い。医師自身が蔓延させたとされる産褥熱、エジプトにおける住血吸虫症に対する予防接種後の肝炎の蔓延の他、わが国でも B 型、C 型肝炎の輸血以外の感染のかなりの部分は予防接種を含めた医療行為によって発症したものと推察されている。またポリオ、ジフテリアの予防接種によってその疾患自体を発症させた事例もある。これら医原病とも呼ばれる医療禍はもちろん感染症に限らない。種痘後脳炎などワクチンを発端に異常免疫現象が起きて、新たな疾患を発症させたものもある。副作用回避、低減のために必要な科学的根拠の確立が不十分であるために薬害が起きた場合、それを人災とするのか、そうでないのか、あるいは不可抗力であるのかについては事実関係の検証は元より、哲学的な議論も必要ではないかと思つづく感じた。今回 C 型肝炎を中心とした薬害肝炎の検証を行った。その間にも薬害とは別に B 型肝炎が新たな救済対象として検討されている。医療、治療薬の進歩は常に副作用などの負の側面を包含している。それらを克服しながら人類は進歩し繁栄してきた。過去の事例に学ぶべき事は多いが、医師は提供される薬剤、医療機器を活用して医療を行う上で自らが行使する医療行為にどこまで責任を負うべきなのか。さらに国が責任を追うと言うことは国民がその責任を果たすと言っているに等しく、薬害に対してどこまでの範囲で、補償額も含めたどの程度の責任を果たし得るのかも大きな問題であろう。今回の検証が広く医師を始めとする医療従事者、さらに国民の目に触れて薬害問題が議論され、再発防止の一助となることを願うものである。

最後に、当時、フィブリノゲン製剤の危険性についての情報提供不足が薬害拡大の要因の一つであったが、反面最近では、溢れんばかりの情報が逆に重大な情報を薄めていることも事実である。インターネットなどを通じて流入してくる夥しい量の薬物をはじめとする医療情報から、医療側が本当に必要かつ重要な情報を如何に効率よく選別し得るかも喫緊の課題と考える。

#### (4) 参考資料

##### 1) 医師に対するアンケート調査の依頼状・調査票

### フィブリノゲン製剤等の使用状況とその認識に関する専門医アンケート

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、C型肝炎ウイルス（以下当時の認識に則し非A非Bと記述します）感染が広がった当時のフィブリノゲン製剤、フィブリン糊、第IX因子複合体製剤の使用状況等についてお伺いするものです。お忙しい所恐れ入りますが、本研究班では当時の状況を、使用経験の可能性のある先生方に実態調査をさせていただき、詳しい情報を集積し分析しようとしています。

一般に、昭和40年代以降、輸血後に発生する肝炎・血清肝炎の病原体として、B型肝炎ウイルスが最初に注目されましたが、本調査では、1989(H1)年にHCVとして発見され確定診断が確立した非A非B型肝炎と血液製剤の関連について質問しております。長い時間が経過した当時の記憶に基づいてご回答されるのは大変な作業とは存じますが、B型肝炎と非A非B型肝炎の違いについては特に留意していただければ幸いです。

※ 製剤の商品名リストを付けますので、回答のご参考になさってください。

① フィブリノゲン製剤

- ・ フィブリノゲン-BBank
- ・ フィブリノゲン-ミドリ、フィブリノゲン-ミドリ
- ・ フィブリノゲン HT-ミドリ

② フィブリン糊

- ・ ボルヒール
- ・ ベリプラスト

※ 製品としての「糊」のほかに、上記フィブリノゲン製剤をトロンビン等と混ぜて臨床現場で糊状にして使用したケースもあります

③ 血液凝固第IX因子製剤

- ・ PPSB-ニチャク
- ・ コーナイン
- ・ クリスマシン
- ・ クリスマシン-HT

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  
6. 75～79 歳    7. 80～84 歳    8. 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    5. 血液内科  
6. その他・内科系 (具体的に:            )  
7. 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 (SA・必須) :

1. なし    2. 19 床以下    3. 20 床以上    4. 100 床以上

-----  
※赤字箇所はインターネット上での動作指示

問1. 昭和 40 年代～昭和 60 年代、臨床現場において治療行為を行っていましたか？

S1-1. 昭和 40 年代

1. 臨床現場において治療行為を行っていた  
2. 臨床現場において治療行為を行っていなかった

S1-2. 昭和 50 年代

1. 臨床現場において治療行為を行っていた  
2. 臨床現場において治療行為を行っていなかった

S1-3. 昭和 60 年代

1. 臨床現場において治療行為を行っていた  
2. 臨床現場において治療行為を行っていなかった

問2. これまでに下記製剤を治療に使用したことがありますか。

おおまかな症例件数とともにお答えください。 (SA・必須)

① フィブリノゲン製剤 (糊としての使用は除く)

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

② フィブリン糊

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

③ 第IX因子複合体製剤

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. 問2 でそれぞれの製剤について使用経験があると答えた方にお聞きします。

S3-1. 各製剤をどのような疾病に対して利用しましたか？ (FA・必須)

① フィブリノゲン製剤 ( )

② フィブリン糊 ( )

③ 第IX因子複合体製剤 ( )

S3-2. 治療に使用した時点での各製剤の治療効果に関する評価をお聞かせください。 (SA・必須)

① 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. 治療効果の評価は困難である  
5. 覚えていない

② 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. 治療効果の評価は困難である  
5. 覚えていない

③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.治療効果の評価は困難である
- 5.覚えていない

S3-3.それぞれの製剤を予防的に使用したことはありますか？ (SA・必須)

- |             |       |       |          |
|-------------|-------|-------|----------|
| ①フィブリノゲン製剤  | 1. ある | 2. ない | 3. 記憶にない |
| ②フィブリン糊     | 1. ある | 2. ない | 3. 記憶にない |
| ③第IX因子複合体製剤 | 1. ある | 2. ない | 3. 記憶にない |

S3-4.フィブリノゲン製剤を主に使っていた年代はいつですか？

一番多く使っていた年代に◎、使っていた年代に○をつけてください。

(◎→SA、○→MA・必須)

- 1.昭和 40 年代                      2.昭和 50 年代                      3.昭和 60 年代

S3-4-1.上記 S3-4 で◎と回答した年代に所属していた病医院の種別をお知らせください。

(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

S3-4-2.上記 S3-4 で◎と回答した年代に所属していた病医院の病床数をお知らせください。

(SA・必須)

- 1.なし                      2.19 床以下                      3.20 床以上                      4.100 床以上

問4. 各年代で臨床現場において治療行為を行っていた方で (問1で自動的にチェック)、かつ、問2において、それぞれの製剤について使用経験があると答えた方にお聞きします。

当時、上記製剤の使用は非 A 非 B を始めとするウイルス性肝炎のリスクが存在したわけですが、現在から当時を振り返ってみて、何らかの代替療法によって肝炎罹患リスクを低減する可能性があったとお考えですか。製剤毎に当時のご認識をお答えください。

S4-1. 昭和 60 年以前の認識 (SA・必須)

①フィブリノゲン製剤

- 1.当時の医療事情では代替する治療法の選択は不可能だった
- 2.当時の医療事情でも何らかの改善の余地はあった
- 3.その他

②フィブリン糊

- 1.当時の医療事情では代替する治療法の選択は不可能だった
- 2.当時の医療事情でも何らかの改善の余地はあった
- 3.その他

③第IX因子複合体製剤

- 1.当時の医療事情では代替する治療法の選択は不可能だった
- 2.当時の医療事情でも何らかの改善の余地はあった
- 3.その他

S4-2. 昭和 60 年以降の認識 (SA・必須)

①フィブリノゲン製剤

- 1.当時の医療事情では代替する治療法の選択は不可能だった
- 2.当時の医療事情でも何らかの改善の余地はあった
- 3.その他

②フィブリン糊

- 1.当時の医療事情では代替する治療法の選択は不可能だった
- 2.当時の医療事情でも何らかの改善の余地はあった
- 3.その他

③第IX因子複合体製剤

1. 当時の医療事情では代替する治療法の選択は不可能だった
2. 当時の医療事情でも何らかの改善の余地はあった
3. その他

問5. 全員の方にお聞きします

上記製剤及び血液製剤全般（輸血用血液製剤を除く）の使用による、非 A 非 B 肝炎罹患率について当時の認識をお答えください。

S5-1. 昭和 60 年以前の認識 (SA・必須)

①フィブリノゲン製剤

1. 罹患しない
2. 罹患するがごく稀である
3. 半数程度が罹患する
4. 7割以上が罹患する
5. ほぼ全員が罹患する
6. その他（具体的に： )
7. わからなかった
8. 覚えていない

②フィブリン糊

1. 罹患しない
2. 罹患するがごく稀である
3. 半数程度が罹患する
4. 7割以上が罹患する
5. ほぼ全員が罹患する
6. その他（具体的に： )
7. わからなかった
8. 覚えていない

③第IX因子複合体製剤

1. 罹患しない
2. 罹患するがごく稀である
3. 半数程度が罹患する
4. 7割以上が罹患する
5. ほぼ全員が罹患する
6. その他（具体的に： )
7. わからなかった
8. 覚えていない

④血液製剤全般

1. 血液製剤である以上は全て非 A 非 B 肝炎罹患のリスクがあると認識していた
2. 血液製剤の一部は、非 A 非 B 肝炎罹患のリスクがあると認識していた
3. 血液製剤に非 A 非 B 肝炎罹患のリスクがあるとは認識していなかった
4. その他（具体的に： )

S5-2. 昭和 60 年以降の認識 (SA・必須)

①フィブリノゲン製剤

1. 罹患しない
2. 罹患するがごく稀である
3. 半数程度が罹患する
4. 7割以上が罹患する
5. ほぼ全員が罹患する
6. その他（具体的に： )
7. わからなかった
8. 覚えていない

②フィブリン糊

1. 罹患しない
2. 罹患するがごく稀である
3. 半数程度が罹患する
4. 7割以上が罹患する
5. ほぼ全員が罹患する
6. その他（具体的に： \_\_\_\_\_）
7. わからなかった
8. 覚えていない

③第Ⅸ因子複合体製剤

1. 罹患しない
2. 罹患するがごく稀である
3. 半数程度が罹患する
4. 7割以上が罹患する
5. ほぼ全員が罹患する
6. その他（具体的に： \_\_\_\_\_）
7. わからなかった
8. 覚えていない

④血液製剤全般

1. 血液製剤である以上は全て非 A 非 B 肝炎罹患のリスクがあると認識していた
2. 血液製剤の一部は、非 A 非 B 肝炎罹患のリスクがあると認識していた
3. 血液製剤に非 A 非 B 肝炎罹患のリスクがあるとは認識していなかった
4. その他（具体的に： \_\_\_\_\_）

問6. **全員の方にお聞きします**

非 A 非 B 肝炎の予後に関する当時の認識をお答えください。

S6-1. 昭和 60 年以前の認識 (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頻度は低い
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： \_\_\_\_\_）

S6-2. 昭和 60 年以降の認識 (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頻度は低い
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7. **各年代で臨床現場において治療行為を行っていた方にお聞きします（問 1 で自動的にチェック）**

昭和 40～60 年代当時に見た学会、論文などの症例集積に、上記血液製剤の使用症例が含まれていましたか。

ご記憶の範囲でお答えください。

S7-1. 昭和 60 年以前の認識 (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： \_\_\_\_\_）