

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総合研究報告書

「C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究」

研究代表者 山口 照英 日本薬科大学・客員教授

研究要旨

フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によって C 型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録（カルテ等）について自主的に調査をおこなった 4 つ医療機関での 526 名の患者（病院調査群）、及び特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第 IX 因子製剤による C 型肝炎感染被害者と和解が成立した 630 名の患者（原告団調査群）、計 1156 名を対象に、2 つの群に共通した 9 つの患者背景因子（性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量（g）、製剤使用種別、製剤名、2020 年時点の年齢、原疾患）を比較検討することにより、HCV 感染が確認されている原告団調査群の特徴を検討した。

その結果、（病院調査群）に比較して（原告団調査群）の患者背景因子の特徴として下記の 9 点について明らかにした。①女性の頻度が有意に高い、②製剤投与時年齢は若い、③製剤投与時年の 1986 年-1988 年の 3 年間に集中している、④2020 年時点の年齢の最頻値は 62 歳と年齢が若い、⑤頻度の高い診療科は、産婦人科、外科、外科以外の順番である、⑥製剤投与量（g）の中央値、最頻値はともに 2g である、⑦製剤使用種別として静注の頻度が高い、⑧製剤名の内訳はフィブリノゲンが多い、⑨原疾患の内訳として、出産時出血、心臓疾患の 2 つの原疾患に集中している。

更に、データマイニング解析（人工知能）の決定木手法を用いて、原告団調査群の特徴を見出すと、下記の 2 つの集団が抽出された。そのひとつは、診療科が（産婦人科か外科以外）で、かつ使用種別が（静注か糊）で、かつ投与年が（1978 年以降）の集団（純度 98.0%）であり、もうひとつは、診療科は（外科）で、かつ原疾患は（心臓疾患）で、かつ現在の年齢は（95 歳未満）の集団（純度 97.1%）であった。

HCV 感染が確認されている原告団に特徴的な患者背景因子を意識することにより、製剤投与者でかつ HCV 感染者を効率よく診療録の中から見出すことが可能ではないかと考えられた。

害肝炎被害者実態調査として 2009 年に行われた堀内班による先行調査（N=876）と今回の山口班調査（N=630）の結果を対比した。その結果、堀内班の調査では「出産時の出血」が大部分を占めていたが、本研究班の調査では「外科手術及びその他」の比率が多くなっていること。投与時期については大きな差異がないことなどが明らかになった。提訴、和解に至る患者の属性、背景因子に変化を認めたことは薬害肝炎訴訟への認知が進んでいる可能性を示唆するとともに、社会に潜在する被害者の掘り起こしには診療録調査の対象とすべき診療科、

投与時年齢の拡大が必要であると考えられた。

さらに、フィブリノゲン製剤を投与された患者における HCV 感染状況を把握することを目的に、国内外の報告についてシステマティックレビュー・メタアナリシスを行った。その結果、メタアナリシスの結果、フィブリノゲン製剤投与例における HCV の統合有病率は 3.7% であり、輸血の有無等の他の因子についての寄与についても解析を行った。これらの結果から、HCV 陽性全例がフィブリノゲン投与による HCV 感染例とは示す明確な根拠は得られなかった。一方で初回供血者集団や住民検診受診者集団よりも高く、フィブリノゲン投与例に対し HCV 検査を行うことにより HCV 持続感染者を高率で発見できる可能性がある。

本文献調査結果は、特定製剤による C 型肝炎ウイルス感染患者の救済のための基礎的な資料として活用可能であると考えられた。

C 型肝炎ウイルス（以下 HCV）のモデルウイルスである牛下痢症ウイルスを用いてβ-プロピオラクトン（BPL）処理による不活化効果を検討し、十分な不活化が確認できた。そこでヒト血漿由来の HCV を用いて不活化効果の検討するために、肝癌細胞株や遺伝子改変した細胞株に HCV の持続感染が確認できた。BPL の評価までは到達できなかったが、これらの細胞継代によって高力価のウイルス液を得ることが期待できるので今後検討の継続を行う予定である。

研究の実施体制

厚生労働省 厚生労働行政推進調査事業費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

『C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究』

研究代表者	日本薬科大学 客員教授	山口照英
研究分担者	国立病院機構長崎医療センター 副院長	八橋 弘
	国立療養所多磨全生園 園長	正木尚彦
	埼玉医科大学医学部 輸血細胞移植部長	岡田義昭
	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学疫学、衛生学教授	田中純子
研究協力者	国立病院機構長崎医療センター 臨床疫学研究室長	山崎一美
	広島大学大学院医歯薬保健学研究院	秋田 智之
		今田 寛人
		杉山 文

解析実務委託 株式会社トータルナレッジ

(東京都千代田区九段北四丁目2番2号 桜ビル7階)

A. 研究目的

フィブリノゲン製剤によるC型肝炎感染の問題を受け、平成19年11月、厚生労働省は、企業等が保有するすべての血漿分画製剤に係る肝炎感染症例情報及び製剤製造時の肝炎対策等を調査し、平成22年6月、調査結果及び患者救済に向けた対策について公表した。フィブリノゲン製剤に関しては、納入先医療機関名を公表し、全フィブリノゲン納入先医療機関に対する投与事実の確認状況や感染の可能性の通知状況について調査し、国立病院機構の病院に関しては訪問調査をおこなう等の取り組みがおこなわれた。一方、C型肝炎訴訟について、「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法」(C型肝炎特別措置法)が制定され、平成20年1月16日から施行されたが、平成24年9月、平成29年12月にそれぞれ5年間延長された。これはいまだ投与記録が不明の患者が多くいると推定されるにも関わらず、取り組みが不十分であるという声

があるためであり、更なる調査が求められている。この特定の血液製剤の投与による感染被害者に対し、「C型肝炎特別措置法」に基づき給付金の支給がおこなわれているが、給付金の支給を受けるためには、平成35年1月16日までに国に対して訴訟の提起をすることが必要となっている。

本研究の目的は、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によってC型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録(カルテ等)について自主的に調査をおこなった医療機関で製剤投与が確認された患者(病院調査群)及び、特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者で和解が成立した患者(原告団調査群)を対象として、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与判明者の背景因子を調査することによって、製剤の不活化処理の効果、感染リスクを明らかにすることを目指すものである。特に令和3年度においては、病院調査群と原告団調査群の2

群は比較をおこなうことにより、HCV 感染が確認されている原告団調査群の特徴を明らかにすることで、製剤投与者でかつ HCV 感染者を効率よく診療録から見出す方法について検討をおこなった。

C 型肝炎ウイルス (HCV) は血液を介して感染し、肝癌や肝硬変などの重度肝疾患を引き起こす。我が国では、1992 年以前にフィブリノゲン製剤を投与された場合、HCV 感染のリスクがあることが報告されているが、フィブリノゲン投与例における感染 (頻度) は明らかになっていない。本研究では、フィブリノゲン製剤投与例の HCV 感染率について、国内外の報告をもとにシステマティックレビューを行った。

これまでの調査によってフィブリノゲン製剤の製法は年代によって 4 つに分けられるが、1985 年 8 月まではβ-プロピオラクトン (以下 BPL)/紫外線照射処理が実施され、1985 年 8 月から 1987 年 2 月までは紫外線照射と抗 HBs 免疫グロブリンの添加による製造に変更された。変更後に HCV 感染件数が増加している傾向があることから BPL 処理は、HCV の不活化に効果があったと推定された。

ヒト血漿由来の HCV を用いた BPL 処理による不活化効果の検討を目指した。

B. 方法

B-1. 研究対象 :

調査対象は、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によって C 型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録 (カルテ等) について自主的に調査をおこなった医療機関で製剤投与が確認された患者 (病院調査群) 及び、特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第 IX 因子製剤による C 型肝炎感染被害者で和解が成立した患者 (原告団調査群) の 2 群である。

B-1-1. 病院調査群 : 526 名

今回調査協力を依頼する医療施設は、平成

30 年の先行研究の調査開始時点で既に診療録 (カルテ等) の調査を終了し、先行研究における後ろ向き調査に協力をいただいた 4 施設で、計 526 名。

施設名	投与判明者数
名古屋大学医学部附属病院	295 名
A 病院	32 名
B 病院	81 名
京都大学医学部附属病院	118 名
計	526 名

B-1-2. 原告団調査群 : 630 名

C 型肝炎感染被害者で和解が成立した患者は、弁護団がデータ収集をおこなった原告団 630 名。

B-2. 調査項目 :

調査項目は、次の通りである。

- ①性別、②製剤投与時年齢、③製剤投与年、④診療科、⑤投与量 (g)、⑥製剤使用種別、⑦製剤名、⑧2020 年時点の年齢、⑨原疾患

B-3. 調査期間、解析期間 :

調査期間 : 令和 2 年 12 月 7 日 ~ 令和 3 年 12 月 31 日

解析期間 : 令和 2 年 12 月 7 日 ~ 令和 4 年 3 月 31 日 (報告書作成は令和 4 年 5 月 31 日まで)

B-4. 堀内班研究との比較

原告団調査の対比 : 堀内班による原告団調査結果は 2010 年 3 月に最終報告書²⁾として公開されている。堀内班による実態調査 (N=880) は薬害肝炎全国原告団、同九州原告団の協力により実施されたことから被害者の居住地は全国 47 都道府県に分布しているが、関東 1 都 6 県では 168 名 (19.1%) であった。山口班による原告団調査 (N=630) は東京原告団の全面協力により 2020 年度に実施されたが、和解時期に関するデータ収集を

行わなかったため、堀内班との重複事例の有無は不明である。

これら2つの原告団調査について、被害者属性（性別）、特定血液製剤の投与時年齢、種類、投与理由、投与時期を比較した。

また、被害者の背景因子：山口班による原告団調査データを二次利用し、投与された特定血液製剤の種類と診療科、被害者年齢との関連を検討した。特定血液製剤はPPSB、クリスマシン、フィブリノゲン静注、フィブリン糊の4種類で、一部の解析ではPPSBとクリスマシンを第IX因子製剤、フィブリノゲン静注とフィブリン糊をフィブリノゲン製剤として解析した。特定血液製剤が投与された診療科は多岐にわたるため、診療科の特性を勘案した上で、産婦人科、外科、外科以外、泌尿器科、歯科口腔外科、不明に分類した。

統計学的解析にはIBM SPSS Statistics ver.27を用い、Pearsonのカイ2乗法、Fisherの直接法で行った。

B-5. メタアナリシス解析

1) データベースと検索方法

文献の検索はPubMedおよび医中誌を使用した。検索は2022年2月21日に行った。

PubMedのキーワードは("Fibrinogen"[Mesh]) AND "Liver Diseases"[Mesh]、医中誌のキーワードは(Fibrinogen/TH or フィブリノゲン/AL) AND (肝臓疾患/TH or 肝疾患/AL)と(Fibrinogen/ TH or フィブリノゲン/AL) AND (肝炎/TH or 肝炎/AL)である。研究の対象期間は文献データベースに登録されている期間の全ての期間とした。文献データベースから入手した文献以外に、非A非B肝炎に関する厚労省肝炎研究班報告書についても検討に加えた。

フィブリノゲン製剤による薬害肝炎に関する厚労省報告書についても対象とした。

2) 文献の選択基準と除外基準

1) のキーワードで抽出された文献のアブストラクトおよびフルテキストを選別するための選択基準・除外基準は以下の通り設定した。

選択基準・除外基準は以下のとおりである。なお、1989年以前はC型肝炎ウイルスが発見されていないため、基準(i)-b)を設けている。

【選択基準】

(i) 以下a), b)のどちらかを満たす

a) 研究対象者にフィブリノゲン投与者が含まれる。

b) 1990年以降に実施された研究で、研究対象者全例でHCV抗体またはHCV-RNAが測定されている。または、1989年以前に急性肝炎または慢性肝炎の既往または発症の有無の記載がある。

【除外基準】

(i) フィブリノゲンの投与症例数と、その中のHCVの陽性者数と肝炎診断者数の記載がない文献。

3) アブストラクトレビューおよびフルテキストレビューの方法

PubMed、医中誌により抽出された文献のアブストラクトに対し、それぞれ2名の研究者が独立にアブストラクトレビューを行った(T.A.、H.I.)。2)の選択基準・除外基準に従い、フルテキストレビューの対象であるか除外であるかを評価した。2名の判定が異なった場合は、第三者(A.S.)が独立に評価し、3者の話し合いにより最終判定とした。

フルテキストレビューの対象となった文献は、それぞれ2名の研究者が独立にアブストラクトレビューを行った(T.A.、H.I.)。2)の選択基準・除外基準に従い、質的統合の文献であるか、除外であるかを評価した。

また、対象者数と陽性者数などHCV有病率

のメタアナリシスに必要な情報が掲載されているか否かの評価も行った。

4) 質的統合の対象となった文献から抽出する情報

各文献から以下の情報を抽出した。

- 論文の基本情報：タイトル、著者、雑誌名、巻号、ページ
- 研究デザイン：ケースシリーズ、横断研究、症例対照研究、後ろ向きコホート研究、コホート研究
- 対象地域（国名）
- 全対象者数
- 対象者の特徴
- 研究実施期間
- 評価指標：HCV RNA陽性、HCV抗体陽性、肝炎、Non-A Non-B肝炎
- フィブリノゲン製剤投与対象者数と感染者数（感染率）

5) メタアナリシスの方法

フィブリノゲンを処方された集団におけるHCV持続感染あるいは肝炎の有病率を逆分散法によるメタアナリシスにより統合した。サブグループ解析として、まず、研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群に分け、それぞれメタアナリシスを実施した。さらに、輸血の状態3群別に、時代別、地域別、アウトカム別に分けてサブ解析を行った。以降、「赤血球製剤の輸血」について、単に「輸血」と略して記載する。

なお、HCV抗体陽性については、その70%がHCV RNA陽性と仮定し、算出を行った。

B-6-1. 感染に用いた細胞株について

肝癌細胞株であるHuH7細胞株、HepG2細胞株、胃癌由来FU97細胞株、及び各細胞株からretinoic acid-inducible gene-1(RIGI)を遺伝子改変したクローン細胞を用いた。

RIG-1を遺伝子改変することでシンドビスウイルスに対する各細胞の感受性は1,000～10,000倍増加した。培養液は、10%FCS—DMEM（high Glucose）に最終濃度2%になるようにDMSOを添加し、3～4日毎に培地交換した。

B-6-2. HCV感染方法

感染前日に24穴プレートに1×10⁵の細胞を蒔き、感染当日からDMSO入りの培養液で培養した。HCV-RNA陽性血漿は精度管理のために米国から購入した血清学的window期にある2種類を用い、何も1×10⁵IU/mLの濃度であった。各細胞に100μLずつ血漿を添加した。なお、凝固防止のために抗凝固剤として100μL当り5単位のヘパリンを添加した。感染翌日に培地交換し、以後3～4日毎に培地交換した。残存する血漿の影響を無くなるように感染3週間以上継代した。感染の有無は細胞からRNAを抽出し、定量RT-PCR法にて確認した。

B-7.倫理審査

本研究の計画書を作成し、国立病院機構長崎医療センター倫理審査委員会で2020年11月2日に承認を得た後から本研究調査を開始した。なお、その後の研究者の所属と役職の変更と調査施設の追加などに関しては、2022年5月9日の国立病院機構長崎医療センター倫理審査委員会で承認をえた。さらに、国立国際医療研究センターの承認を得て実施した。

C. 結果

C-1. 病院調査群：526名の背景因子（表1）

- ① 性別、男性317名、女性209名
- ② 製剤投与時年齢、平均値43歳、中央値46歳
- ③ 製剤投与年、平均値1983年、中央値1984年
- ④ 診療科、外科500名、外科以外7名、産婦人科19名、

- ⑤ 投与量 (g)、平均値 5.7, 中央値 1
- ⑥ 製剤使用種別 静注 129 名、糊 316 名、不明 81 名
- ⑦ 製剤名、フィブリノゲン 210 名、フィブリン糊 316 名、
- ⑧ 2020 年時点の年齢、平均値 79.2, 中央値 83 歳
- ⑨ 原疾患 (出産時出血、心臓疾患など)
- ③ 製剤投与年、平均値 1984 年、中央値 1986 年
- ④ 診療科、外科 233 名、外科以外 47 名、産婦人科 325 名、記述なし 25 名
- ⑤ 投与量 (g)、平均値 5.2, 中央値 2
- ⑥ 製剤使用種別 静注 488 名、糊 110 名、不明 32 名
- ⑦ 製剤名、フィブリノゲン 490 名、フィブリン糊 110 名、PPSB 8 名、クリスマシン 22 名

C-2. 原告団調査群:630 名の背景因子(表 1)

- ① 性別、男性 191 名、女性 435 名、不明 4 名
- ② 製剤投与時年齢、平均値 31 歳、中央値 30 歳
- ⑧ 2020 年時点の年齢、平均値 66.5, 中央値 67 歳、
- ⑨ 原疾患 (出産時出血、心臓疾患など)

表1.病院調査群と原告団調査群の背景因子の比較

		病院調査群(n=526) *	原告団調査群(n=630) *	合計人数
性別	男	317	191	508
	女	209	435	644
	記述なし	0	4	4
投与時の年齢	平均値	43	31	1145
	中央値	46	30	
	分散	468.8	199.5	
	記述なし	1	10	
投与年	平均値	1983	1984	1147
	中央値	1984	1986	
	分散	21.4	23.9	
	記述なし	0	9	
診療科	外科	500	233	733
	外科以外	7	47	54
	産婦人科	19	325	344
	記述なし	0	25	25
投与量(g)	平均値	5.7	5.2	652
	中央値	1	2	
	分散	309.7	544.3	
	不明	19	20	
使用種別	記述なし	185	280	465
	静注	129	488	617
	糊	316	110	426
	不明	81	32	113
製剤名	フィブリノゲン	210	490	700
	フィブリン糊	316	110	426
	PPSB	0	8	8
	クリスマシン	0	22	22
現在の年齢(2020年時点)	平均値	79.2	66.5	1143
	中央値	83	67	
	分散	463.5	205.0	
	記述なし	1	12	

* カテゴリ変数では件数、連続変数では統計量を記載

C-3. 病院調査群と原告団調査群の比較

性別頻度

2 群間では男女の頻度に有意差 ($P<0.01$) が認められ、病院調査群では男

性の頻度が高いのに対し、原告団調査群では女性の頻度が有意に高い特徴が見られた (図 1)。

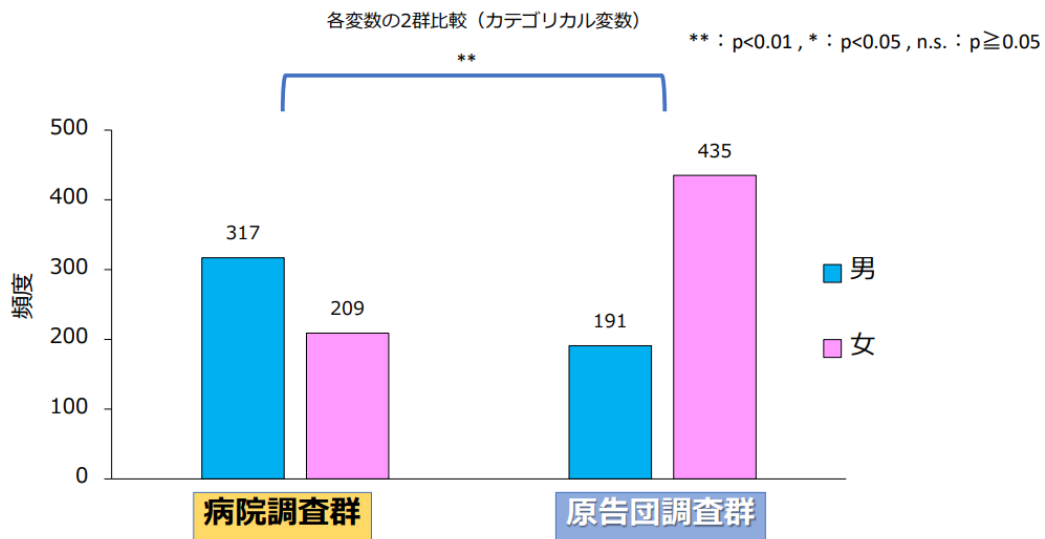


図1.2群間の性別頻度の比較

製剤投与時年齢

原告団調査群の製剤投与時年齢の最頻値は30歳で、その前後10歳前後に集中しているのに対して、病院調査群の製剤投

与時年齢の最頻値は64歳と高齢であり、また0歳から80歳まで年齢分布が広いという特徴が見られた(図2)。

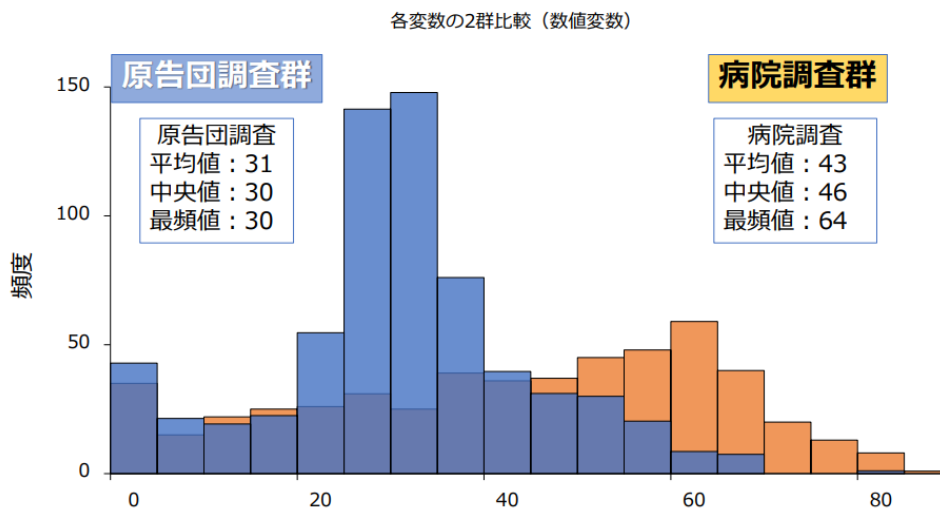


図2.2群間の製剤投与時年齢の比較

製剤投与年

病院調査群の製剤投与年の最頻値は1983年で、その前後約10年に渡って広く分布しているのに対し、原告団群の製剤

投与時年の最頻値は1987年で、その前後1年の1986年と1988年の3年間に集中していた(図3)。

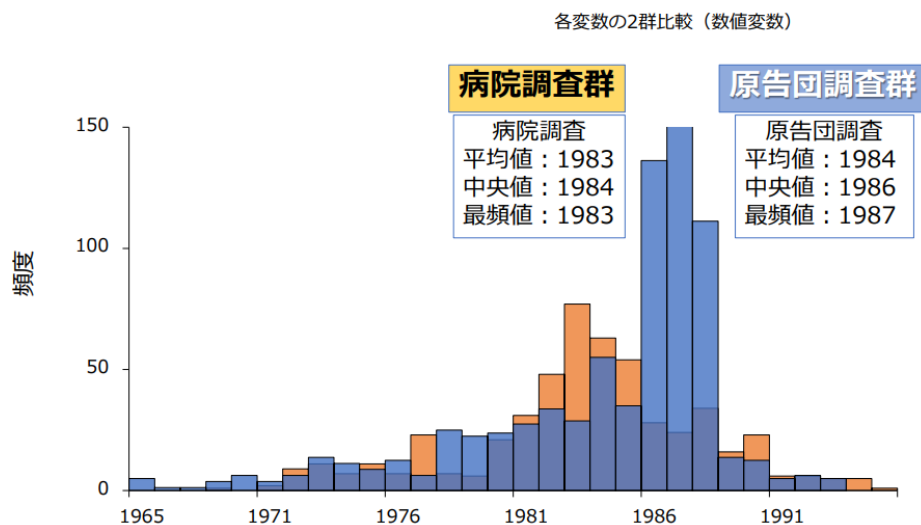


図3.2群間の製剤投与年の比較

2020年時点の年齢

原告団調査群の2020年時点の年齢の最頻値は62歳であったが、病院調査群の2020年時点の年齢の最頻値は86歳と原

告団調査群に比較して年齢分布は高齢であり、病院調査群は超高齢者(90歳以上)にも分布していた(図4)。

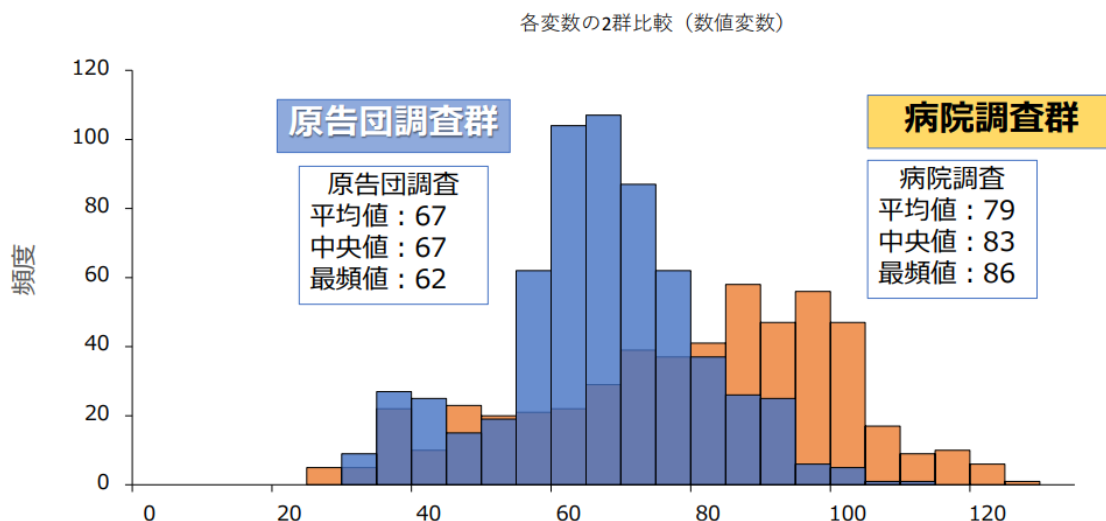


図4.2群間の2020年時点の年齢の比較

診療科

原告団調査群の診療科は、産婦人科が51.6%と最も頻度が高く、次いで外科37.0%、外科以外7.5%の診療科の順番であった。一方、病院調査群の診療では外科

が最も頻度が高く95.1%で、婦人科は3.6%、外科は1.3%と少数であった。2群間に診療科の頻度に関して有意差($P < 0.01$)が認められた(図5)。

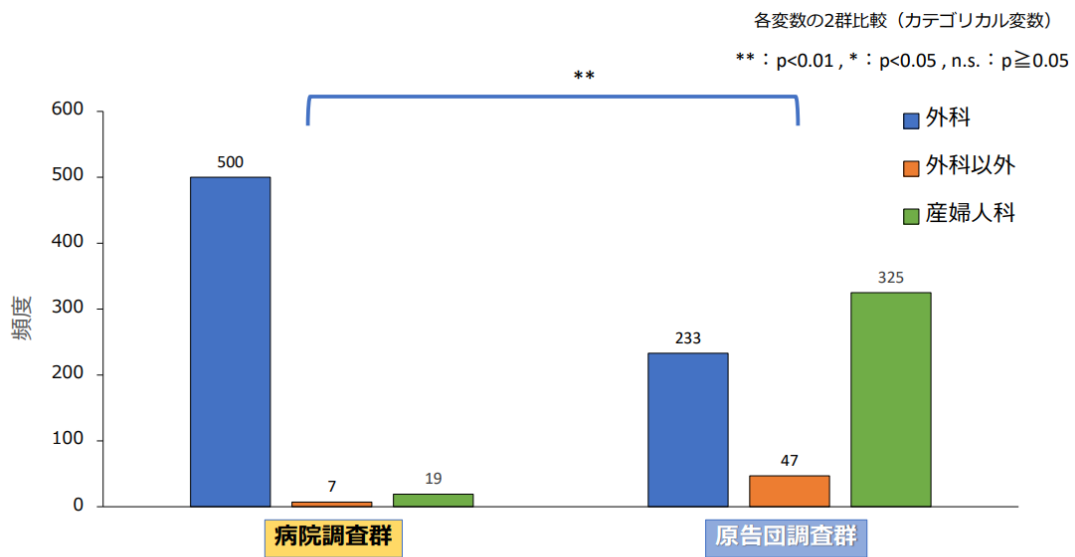


図5.2群間の診療科の頻度の比較

製剤の投与量 (g)

原告団調査群での製剤投与量 (g) の中央値、最頻値はともに 2g であったが、病

院調査群での製剤投与量 (g) の中央値、最頻値はともに 1g であった (図 6)。

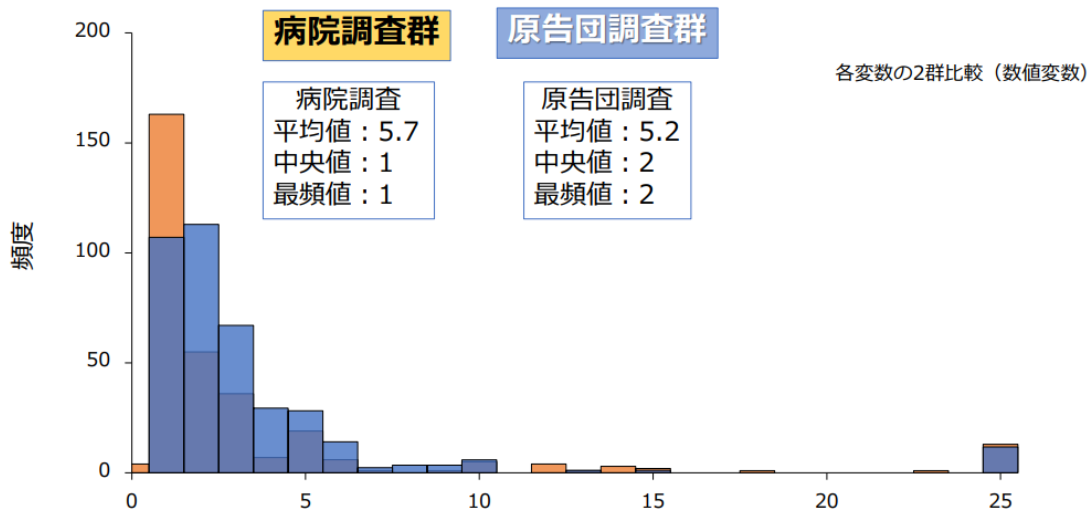


図6.2群間の投与量 (g) の比較

製剤使用種別 (静注、糊、不明)

原告団調査群での製剤使用種別の頻度は、静注が 77%、糊 17%、不明 5%であり、静注の頻度が高かった。一方、病院調

査群での製剤使用種別の頻度は、糊 60%、静注が 40%であり、糊の頻度が高かった。2 群間に製剤使用種別の頻度に関して有意差 ($P<0.01$) が認められた (図 7)。

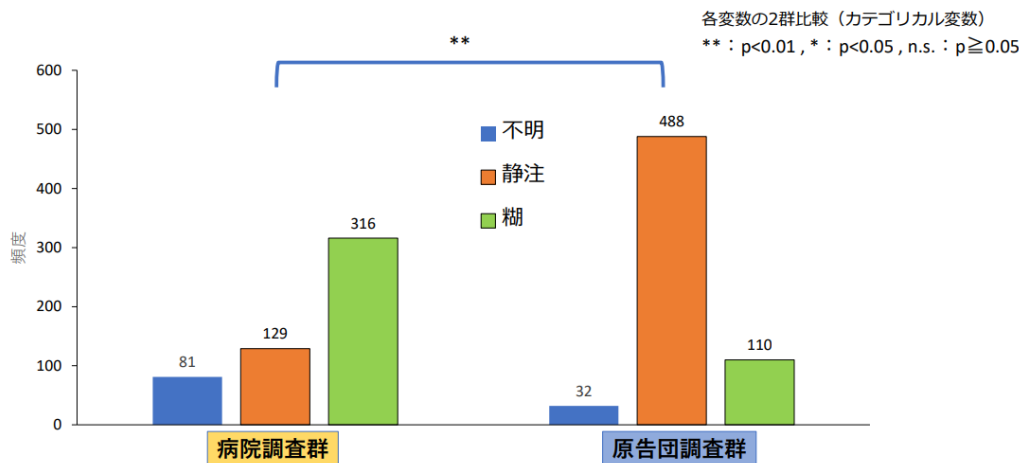


図7.2群間の製剤使用種別の比較

製剤名

原告団調査群での製剤名の内訳は、フィブリノゲン 490名、フィブリン糊 110名、PPSB 8名、クリスマシン 22名であった。

一方、病院調査群での製剤名の内訳は、フィブリノゲン 210名、フィブリン糊 316名であった。2群間に製剤別の頻度に関して有意差($P < 0.01$)が認められた(図8)。

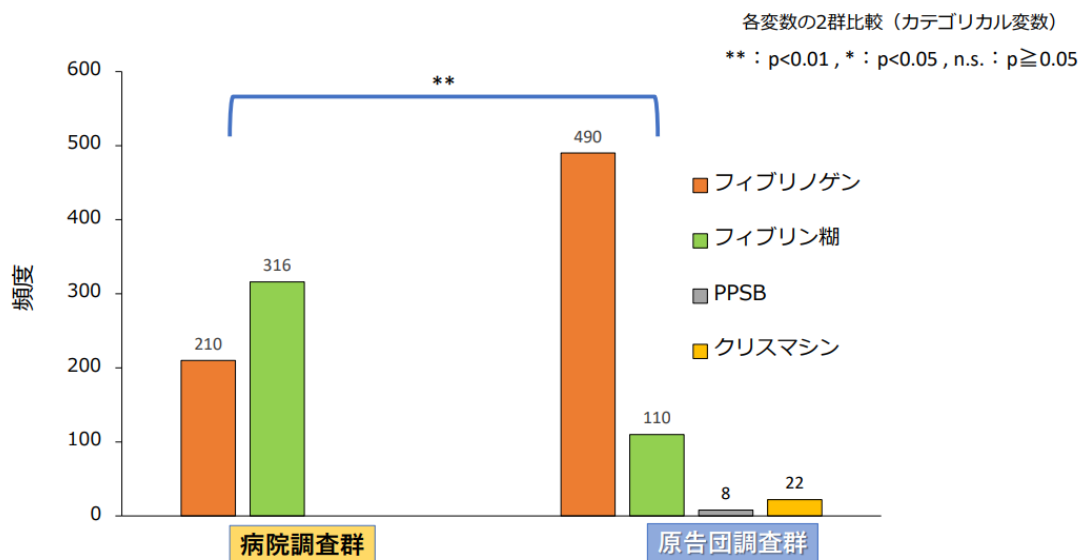


図8.2群間の製剤名別の比較

原疾患

原告団調査群での原疾患の内訳としては、出産時出血 266名 (42.2%)、次いで心臓疾患 123名 (19.5%) と、この2つ

の原疾患に集中していたが、一方、病院調査群での原疾患は多岐に分布していた。2群間に原疾患の頻度に関して有意差 ($P < 0.01$) が認められた (図9)。

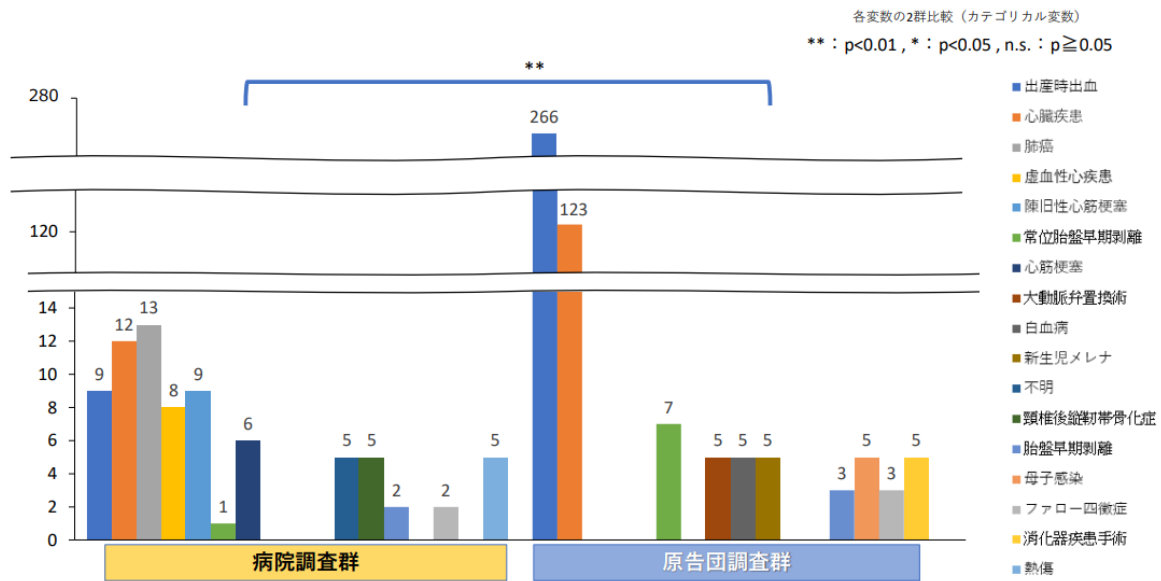


図9.2群間の原疾患の比較

C-4.クロス集計

背景因子の中で関連が示唆される因子を2つ組み合わせることで、製剤が投与された患者の特徴を見出す試みをおこなった。原告団調査群と病院調査群に関係なく、患者情報の中から各背景因子の情報が明確な患者を対象とした。

製剤投与時年齢と原疾患のクロス集計 (年齢の閾値を36歳とした)

製剤投与時年齢の閾値を36歳として製

剤投与時年齢の因子と原疾患の因子のクロス集計をおこなった。原疾患が出産時出血とする母集団273名中、36歳未満は236名(86.4%)であり、原疾患が出産時出血とする母集団では若年者の頻度が高い特徴が認められた。また原疾患が心臓疾患とする母集団134名中36歳未満は71名(52.6%)であり、原疾患が心臓疾患とする母集団では若年者が半数を占めているという特徴が認められた(図10)。

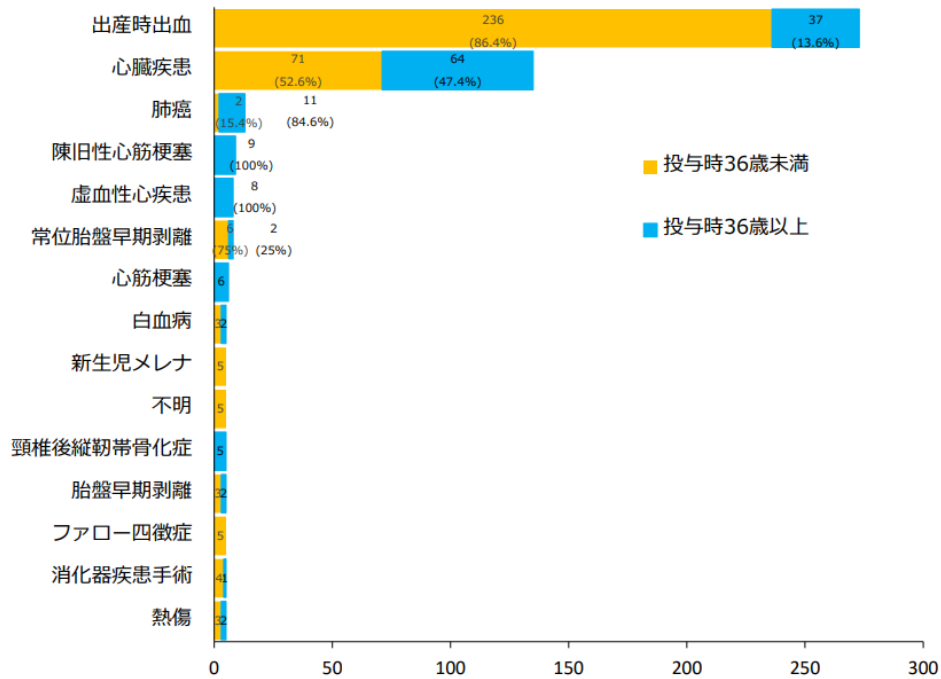


図10.製剤投与時年齢と原疾患のクロス集計（閾値36歳とした）

製剤の投与量（g）と原疾患のクロス集計結果（製剤投与量の閾値を3gとした）

製剤の投与量の閾値を3gとして製剤の投与量の因子と原疾患の因子のクロス集計をおこなった。原疾患が出産時出血とする母集団114名中、製剤の投与量の3g以上は66名（53.7%）、3g未満は58名（46.8%）であり、原疾患が出産時出血とする母集団では製剤の投与量3g以上が過半

数を占めていた。一方、原疾患が心臓疾患とする母集団79名中、製剤の投与量の3g以上は15名（19.0%）、3g未満は64名（81.0%）で、原疾患が心臓疾患とする母集団では3g未満が多数を占めていた。

原疾患が出産時出血とする母集団は、36歳未満が多く、また製剤の投与量の3g以上が過半数を超えるという特徴を有していた（図11）。

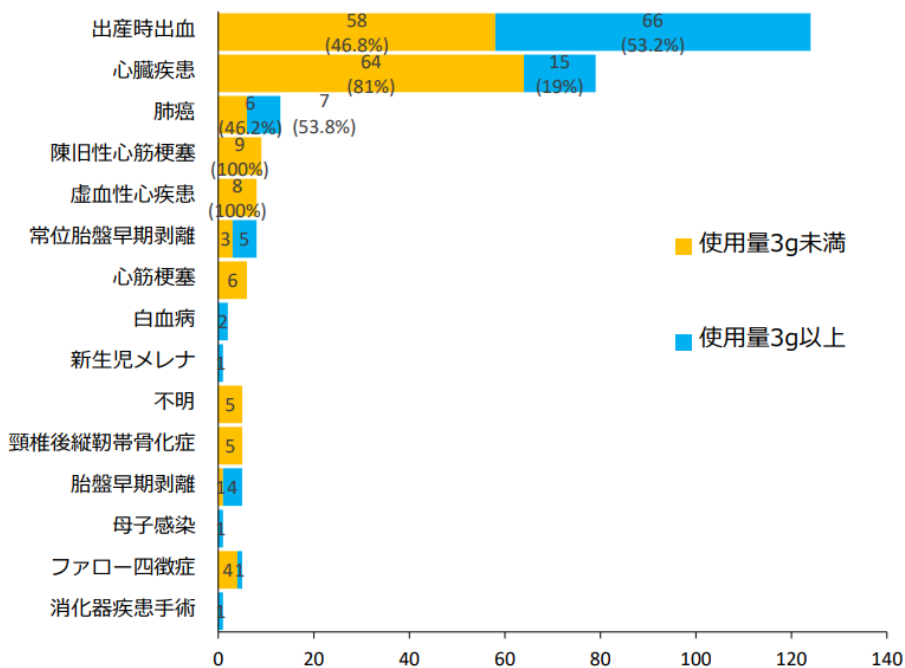


図11.使用量大小と原疾患のクロス集計（閾値3gとした）

C-5.データマイニング解析（人工知能）の決定木手法を用いた解析

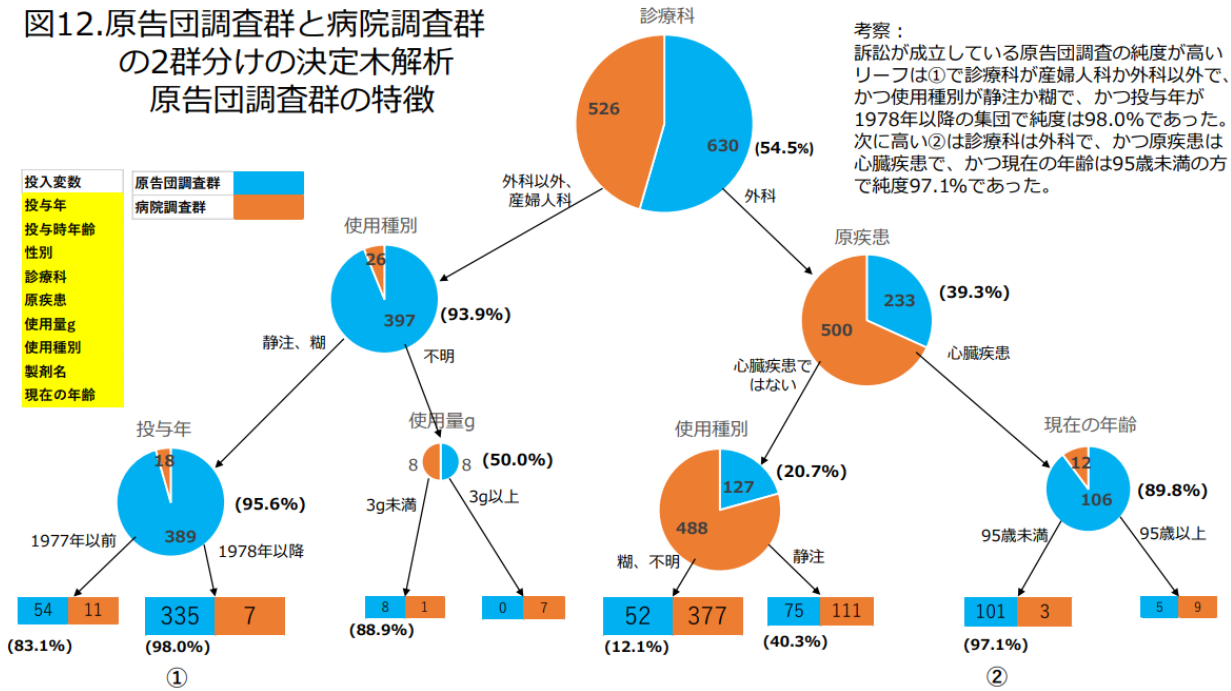
データマイニング解析（人工知能）の決定木手法を用いて以下の3点について解析をおこなった。

C-5-1.原告団調査群と病院調査群の2群分けの決定木解析-原告団調査群の特徴

原告団調査群630名と病院調査群526名を合わせた1156名を対象として、9つの変数（性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量（g）、製剤使用種別、製剤名、2020年時点の年齢、原疾患）を使用し、

解析手法としてはデータマイニング解析（人工知能）の決定木手法を用いて、原告団調査群の特徴を解析した。その結果、原告団調査の純度が高いリーフは、図12の①であり、変数としては、診療科が（産婦人科か外科以外）で、かつ使用種別が（静注か糊）で、かつ投与年が（1978年以降）の集団で、その純度は98.0%であった。次に純度が高いリーフは、図12の②であり、診療科は（外科）で、かつ原疾患は（心臓疾患）で、かつ現在の年齢は（95歳未満）の集団で、その純度97.1%であった。

図12.原告団調査群と病院調査群
の2群分けの決定木解析
原告団調査群の特徴

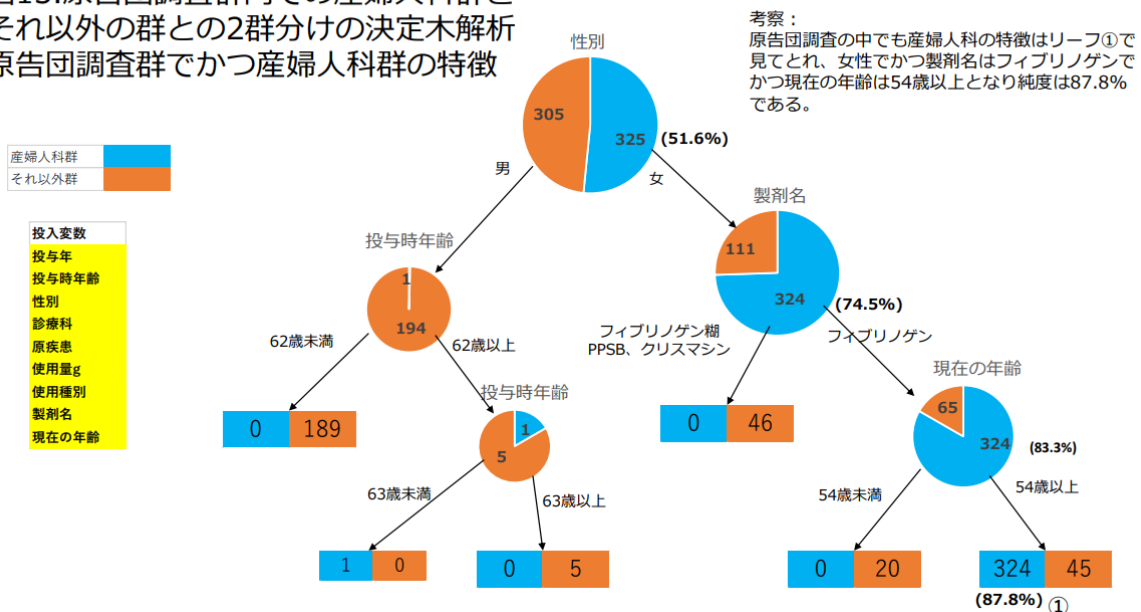


C-5-2.原告団調査群内での産婦人科群とそれ以外の群との2群分けの決定木解析-原告団調査群の中での産婦人科群の特徴

原告団調査群 630 名を対象として、9つの変数(性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量 (g)、製剤使用種別、製剤名、2020年時点の年齢、原疾患)を使用し、解析手法としてはデータマイニング解析

(人工知能) の決定木手法を用いて、原告団調査群の中での産婦人科群の特徴を解析した。その結果、産婦人科群の純度が高いリーフは、図13の①であり、変数としては、性別は(女性)で、かつ製剤名が(フィブリノゲン)で、かつ現在の年齢が(54歳以上)の集団で、その純度は87.8%であった。

図13.原告団調査群内での産婦人科群とそれ以外の群との2群分けの決定木解析
原告団調査群でかつ産婦人科群の特徴

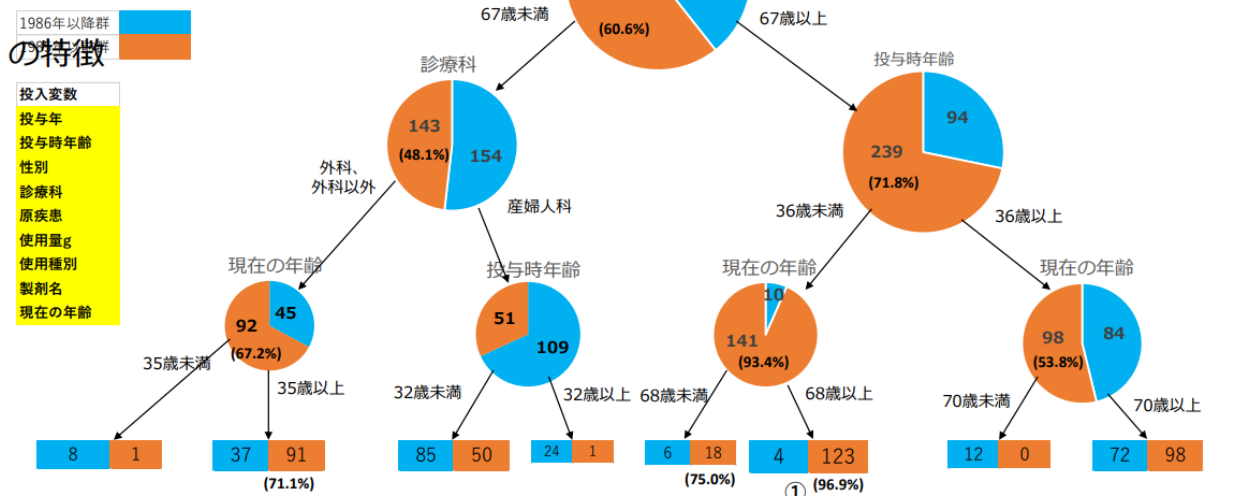


C-5-3. 原告団調査群内での製剤投与年 1986 年以後と 1985 年以前群の 2 群分けの決定木解析-原告団調査群内での製剤投与年 1986 年以後群の特徴

原告団調査群 630 名を対象として、9 つの変数 (性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量 (g)、製剤使用種別、製剤名、2020 年時点の年齢、原疾患) を使用し、解析手法としてはデータマイニング解析 (人工知能) の決定木手法を用いて、原告団調査群の中での製剤投与年 1985 年以前群の特徴を解析した。その結果、製剤投与年

1985 年以前群の純度が高いリーフは、**図 14** の①であり、変数としては、現在の年齢は (67 歳以上) で、かつ投与時年齢が (36 歳未満) で、かつ現在の年齢が (68 歳以上) の集団で、その純度は 96.9%であった。決定木の因子として現在の年齢が 2 回出現していることから、変数としては下記の 2 つの因子を用いて、投与時年齢が (36 歳未満) で、かつ現在の年齢が (68 歳以上) の集団で、その純度は 96.9%と言い換えることが可能であった。

図14.原告団調査群内での製剤投与年 1986年以降群と1985年以前群との2群分けの決定木解析
原告団調査群かつ製剤投与年1985年以前群



C-6. 堀内班研究との比較

1. 原告団調査の対比：結果を**表 2** に示す。

①性別：両調査共に女性が男性に比べて有意に多いが、男性の比率は山口班の方で約 10%上昇していた。②特定血液製剤投与時年齢：両調査で年齢分布に有意差を認めた。最も頻度の多い年代は堀内班では 20 歳代、山口班では 30 歳代で、山口班における 20 歳代の比率は堀内班に比べて約 10%低下していた。③特定血液製剤の種類：両調査共にフィブリノ

ゲン製剤が 90%超を占め、有意差はなかった。

④特定血液製剤投与理由：堀内班では「出産時の出血」が三分の二を占めていたが、山口班では「出産時の出血」は 47%と減少し、「外科的手術」や「その他」の比率が上昇していた。⑤特定血液製剤投与時期の分布に差はなく、いずれも 1985 - 1989 年がピークであった。

2. 被害者の背景因子：各特定血液製剤の投与症例数は PPSB 8 例、クリスマシン 22 例、フィブリノゲン 490 例、フィブリン糊 110 例

であった。診療科の内訳は産婦人科 325 件；外科 220 件（心臓血管外科 136 件；外科 55 件；消化器外科 10 件；脳神経外科 10 件；呼吸器外科 9 件）、外科以外 47 件（循環器科 16 件；血液内科 9 件；小児科 9 件；消化器科 5 件；新生児内科 5 件；皮膚科 2 件；耳鼻咽喉科 1 件）、泌尿器科 10 件、歯科口腔外科 3 件、不明 25 件であった。

①各特定血液製剤の投与を行った診療科の内訳を図 15 に示す。フィブリノゲンの三分の二は産婦人科、フィブリン糊の約 90%は外科に偏って使用されていた。一方、PPSB とクリスマシンを合わせた第IX因子製剤は診療科不明例が三分の一（10/30）を占めたが、これを除くと外科 9 例（45%）、外科以外 11 例（55%）であった。図 15 下段とは逆に、各診療科において投与された特定血液製剤の比率を示したものが図 16 である。産婦人科、歯科口腔外科ではフィブリノゲンが 100%を占め、外科、泌尿器科ではフィブリノゲンとフィブリン糊がほぼ半々であった。さまざまな診療科が含まれている外科以外では、特に小児科、新生児科におけるニーズの高い第IX因子製剤が四分の一を占めていた。

②各特定血液製剤の投与時年齢の分布（比率）を図 17 に示す。PPSB の半数、クリスマシンの三分の一は 0 歳時に使用されたが、原疾患の半数は新生児メレナであった（未発表）。クリスマシンは新生児から 50 歳代までのさまざまな年齢において投与されたことが分かる。フィブリノゲンは 20 歳代が 35%、30 歳代が 39%を占めたが、これは出産時の大量出血が主な原疾患であった（未発表）。フィブリン糊は 40～59 歳の中年層が 45%を占めたが、これは主に心疾患手術時の投与を反映したものであった（未発表）。

C-7. メタアナリシス解析

C-7-1. 文献スクリーニングのプロセス

PubMed、医中誌によるキーワード検索（検索式1、2、3、2022年2月21日）ではそれぞれ1,207文献、370文献、99文献がヒットし、フィブリノゲン製剤による薬害肝炎に関する厚労省報告書（日本語）から抽出された40文献を加えた1,716文献についてタイトルとアブストラクトのレビューを行った。その結果抽出された118文献がフルテキストレビューの対象となった。フルテキストレビューの結果、33文献がシステマティックレビューに採用された。そのうち、18文献が有病率のメタアナリシスに採用された（図18）。

システマティックレビューに採用された33文献は発行年1957～2015年、地域別にみると、日本13、北アメリカ9（アメリカ8、カナダ1）、欧州6（イギリス4、ドイツ1、イタリア1）、オセアニア3（オーストラリア3）、不明2であった。フィブリノゲン投与患者におけるC型肝炎の感染について検討していたものは6文献（HCV抗体3、HCV RNA3）、HCV発見以前の非A非B肝炎や肝炎・肝障害について検討していたものは28文献であった。なお、1文献はHCV RNA陽性者においてフィブリノゲン投与の有無を検討している文献であった。

C-7-2. 研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別にみたHCV有病率メタアナリシス

全18文献の統合有病率は3.7%であった。輸血無しの研究では文献9文献（統合有病率3.4%）、輸血有りの研究では7文献（統合有病率62.4%）、血漿分画製剤投与有りの研究では2文献（統合有病率は52.7%）であった（図19）。そのため、輸血有りおよび血漿分画製剤の投与有りの文献が含まれたサブ解析では、統合有病率が高くなっていることに留

意が必要である。

C-7-3. 時期別にみたHCV有病率のメタアナリシス：輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）群別

輸血無しの研究のうち、研究開始年が1979年以前は2文献（統合有病率13.0%）、1980-89年は2文献（統合有病率0.1%）、1990-99年は1文献（有病率25.0%）、2000-09年は1文献（有病率9.9%）、研究年不明3文献（統合有病率4.0%）であった。

輸血有りの研究のうち、研究開始年が1979年以前は3文献（統合有病率42.1%）、1980-89年は3文献（統合有病率78.3%）、1990-99年は1文献（有病率39.5%）であった。

血漿分画製剤投与有りの研究のうち、研究開始年が1980-89年は1文献（有病率84.6%）、研究年不明1文献（有病率31.3%）であった（図20）。

C-7-4. 地域別にみたHCV有病率メタアナリシス：輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別

輸血無しの研究のうち、研究地域が日本は2文献（統合有病率3.9%）、北アメリカは3文献（統合有病率0.4%）、ヨーロッパは3文献（統合有病率22.1%）、オセアニアは1文献（有病率27.2%）であった。

輸血有りの研究のうち、研究地域が日本は3文献（統合有病率46.6%）、北アメリカは2文献（統合有病率62.2%）、ヨーロッパは1文献（有病率84.1%）、オセアニアは1文献（有病率37.7%）であった。

血漿分画製剤投与有りの研究のうち、研究地域が北アメリカは1文献（有病率31.3%）、ヨーロッパは1文献（有病率

84.6%）であった（図21）。

C-7-5 アウトカム種類（HCV抗体、HCV RNA、NANB等）別にみたHCV有病率メタアナリシス：輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別

輸血無しの研究のうち、アウトカムがHCV RNAは1文献（統合有病率25.5%）、HCV Ab70%は1文献（統合有病率9.9%）、NANB肝炎は4文献（統合有病率0.7%）、肝炎は3文献（統合有病率3.9%）であった。

輸血有りの研究のうち、アウトカムがHCV RNAは1文献（統合有病率39.5%）、HCV Ab70%は1文献（統合有病率64.4%）、NANB肝炎は2文献（統合有病率81.2%）、肝炎は3文献（統合有病率42.1%）であった。

血漿分画製剤投与有りの研究のうち、アウトカムがNANB肝炎は1文献（有病率84.6%）、肝炎は1文献（有病率31.3%）であった（図22）。

C-8.

HepG2細胞株とRIG-Iを遺伝子改編したHepG2細胞株にHCVが、持続感染していることが確認できた。また、2種類の血漿のうち少なくとも1つは感染性を有するHCVが存在していることも確認できた。

D. 考察

本研究班の令和2年度調査では、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によってC型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録（カルテ等）について自主的に調査をおこなった3つ医療機関での427名の患者、及び特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者で和解が成立した

627名の患者、計1084名を対象に、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与判明者の背景因子の調査をおこない、製剤の不活化処理の効果、感染リスクを検討した。その結果、3医療機関でのフィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤投与者数は1992年以前に比較的均一に確認されたが、原告団の調査結果からはC型肝炎感染者数は1987年をピークとした集積が認められ、製剤の不活化処理の変化が、その集積に関与している可能性があることを報告した。しかしながら令和2年度調査では患者背景因子を集計したものの詳細な分析にまでは至らなかった。

令和3年度研究では、医療機関の追加と原告団調査の患者情報の詳細が入手できたことから、(病院調査群)526名と(原告団調査群)630名を対象として、2つの群に共通した9つの患者背景因子(性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量(g)、製剤使用種別、製剤名、2020年時点の年齢、原疾患)を比較検討することで、原告団調査患者群の特徴を見出すことを試みた。

なお、令和2年度調査で、病院調査群でHCV感染が確認できた症例の頻度は10%未満であったことを確認している。一方、C型肝炎感染被害者と和解が成立した原告団は全員HCV感染が確認されている。まとめると(病院調査群)と(原告団調査群)は共に製剤は投与されているもの、HCV感染確認の頻度は(病院調査群)では10%未満、(原告団調査群)は100%と大きく異なっている。すなわち、(病院調査群)と(原告団調査群)の患者背景因子を比較することにより、新たに原告団調査患者群の特徴を明らかにすることができると、今後、前向きに診療録を探す場合に、(原告団調査群)と患者背景因子が重なる者を意識して抽出することで、製剤投与者でかつHCV感染者を効率よく診療録の中から見出す方法が

見出すことができるのではないかとという仮説を立てて検討をおこなった。

その結果、(病院調査群)に比較して(原告団調査群)の患者背景因子の特徴として下記の9点について明らかとした。①女性の頻度が有意に高い、②製剤投与時年齢は若くて、最頻値は30歳で、その前後10歳前後に集中している、③製剤投与時年の最頻値は1987年で、その前後1年の1986年と1988年の3年間に集中している、④2020年時点の年齢の最頻値は62歳と病院調査群の年齢の最頻値は86歳に比較して年齢が若い、⑤原告団調査群の診療科は、産婦人科が51.6%と最も頻度が高く、次いで外科37.0%、外科以外7.5%の診療科の順番である、⑥製剤投与量(g)の中央値、最頻値はともに2gであったが、病院調査群の1gよりも投与量が多い、⑦製剤使用種別の頻度は、静注が77%、糊17%、不明5%と静注の頻度が高いのに対して、病院調査群での製剤使用種別の頻度は、糊60%、静注が40%であり糊の頻度が高い、⑧製剤名の内訳はフィブリノゲンが多いのに対して、病院調査群ではフィブリン糊が多い、⑨原疾患の内訳として、出産時出血266名(42.2%)、次いで心臓疾患123名(19.5%)と、この2つの原疾患に集中している。

更に、データマイニング解析(人工知能)の決定木手法を用いて原告団調査群の特徴を見出すと、下記の2つの集団が抽出された。そのひとつは、診療科が(産婦人科か外科以外)で、かつ使用種別が(静注か糊)で、かつ投与年が(1978年以降)の集団(純度98.0%)であり、もうひとつは、診療科は(外科)で、かつ原疾患は(心臓疾患)で、かつ現在の年齢は(95歳未満)の集団(純度97.1%)であった。

このように、原告団に特徴的な患者背景因子を意識することで、製剤投与者でかつHCV感染者を効率よく診療録の中から見出すことが可能ではないかと考えられた。

しかしながら、(病院調査群)と(原告団調査群)の患者背景因子を比較する上での今回の解析の問題点は、病院調査群の施設数が4施設と限られていることであり、病院施設ごとに製剤が投与された患者集団に偏りが存在することが考えられる。今後は、(病院調査群)の施設数を増やすことで、病院施設間のバイアスを小さくすることが必要と考えている。

堀内班の調査結果との比較では、原告団調査の対象は、特定血液製剤の投与が原因でC型肝炎ウイルスに感染したことが司法により認定され和解が成立した被害者である。従って、原告団調査によって得られた被害者の属性、背景因子等に関する情報は、本邦における薬害肝炎の実態を知る上で極めて貴重であることは言うまでもない。この為、2009年度に全国薬害肝炎原告団・弁護団の協力によって行われた堀内班調査結果と、2020年度に東京原告団の協力によって行われた山口班調査結果の対比を行ったところ、被害者の属性、背景因子等に差異のあることが判明した。すなわち、主たる特定血液製剤がフィブリノゲン製剤であること、特定血液製剤投与時期が1985-1989年に集中していることには変わりはないものの、特定血液製剤の投与理由については、堀内班調査では「出産時の出血」がメジャーであったのに対し、山口班調査では「外科的手術」や「その他」へのシフトが認められた。このことは、山口班調査において男性の占める比率が約10%上昇し、特定血液製剤投与時年齢の最頻年代も堀内班調査の20歳代から30歳代へ移行していたことと密接に関連していると考えられる。両調査の対象者に重複のある可能性は否定できないが、東京原告団の和解例を対象とした2020年度山口班調査における被害者の属性、背景因子と、2009年以前の和解例を対象とした全国規模の堀内班調査のそれらとの間に差異を認めたことから、薬害肝炎訴訟への認知が進んだ可能性が

想定される。

また、山口班調査データのサブ解析の結果、特定血液製剤の種類によって、その投与に関わった診療科、および投与時の被害者年齢分布に特徴のあることが判明した。このことは、いまだ社会に潜在する被害者の掘り起こしを今後進める際に十分留意すべき点であろう。

メタアナリシス解析では本研究では、フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルスの感染リスクに関する文献調査を実施し、フィブリノゲン製剤投与例における全18文献のHCV統合有病率は3.7%であった。しかし、輸血の状況別にサブ解析を行うと赤血球製剤輸血なしの症例の統合有病率が3.4%であったのに対し、赤血球製剤輸血ありの症例の統合有病率が62.4%と大きな差がみられた。

本研究は横断研究の指標である有病率を統合したため、時間の先行性については考慮できず、HCV陽性全例がフィブリノゲン投与によるHCV感染例とは考えにくい点に注意が必要である。しかし初回供血者集団や住民検診受診者集団よりも高く、フィブリノゲン投与例に対しHCV検査を行うことによりHCV持続感染者を高率で発見できる可能性がある。

本文献調査結果は、特定製剤によるC型肝炎ウイルス感染患者の救済のための基礎的な資料として活用可能であると考えられた。

目標であったHCVを用いたBPLの不活化効果の検討までは到達できなかったが、血漿中に存在するHCVが持続感染可能な細胞株を得ることができた。これまでのHCVの培養系は、HCVのウイルスタンパク質を発現した細胞株に全長のHCV-RNAを遺伝子導入し、上清に産生される感染性HCVを用いる方法subgenomic replicon System(SGR)であったが、遺伝子導入細胞株から産生されるHCVは二次感染し、継代することによって培養系に適応したウイルスが増

殖するようになった、と報告されている。その結果、高濃度のウイルス液が得られている。また、HCV 陽性血漿を用いても（血漿にもよるが）同様に感染が成立することも報告されるようになった。今回得られた持続感染細胞は継代することで細胞に適応したウイルスが増殖し、高濃度のウイルス液を得られる可能性があり、継代を続けている。また、実験に用いた1つの血漿は感染性を有することが確認できた。

E. 結論

フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によってC型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録(カルテ等)について自主的に調査をおこなった4つ医療機関での526名の患者(病院調査群)、及び特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者と和解が成立した630名の患者(原告団調査群)、計1156名を対象に、2つの群に共通した9つの患者背景因子(性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量(g)、製剤使用種別、製剤名、2020年時点の年齢、原疾患)を比較検討することにより、HCV感染が確認されている原告団調査群の特徴を検討した。

その結果、(病院調査群)に比較して(原告団調査群)の患者背景因子の特徴として下記の9点について明らかにした。①女性の頻度が有意に高い、②製剤投与時年齢は若い、③製剤投与時年の1986年-1988年の3年間に集中している、④2020年時点の年齢の最頻値は62歳と年齢が若い、⑤頻度の高い診療科は、産婦人科、外科、外科以外の順番である、⑥製剤投与量(g)の中央値、最頻値はともに2gである、⑦製剤使用種別として静注の頻度が高い、⑧製剤名の内訳はフィブリノゲンが多い、⑨原疾患の内訳として、出産時出血、心臓

疾患の2つの原疾患に集中している。

更に、データマイニング解析(人工知能)の決定木手法を用いて、原告団調査群の特徴を見出すと、下記の2つの集団が抽出された。そのひとつは、診療科が(産婦人科か外科以外)で、かつ使用種別が(静注か糊)で、かつ投与年が(1978年以降)の集団(純度98.0%)であり、もうひとつは、診療科は(外科)で、かつ原疾患は(心臓疾患)で、かつ現在の年齢は(95歳未満)の集団(純度97.1%)であった。

HCV感染が確認されている原告団に特徴的な患者背景因子を意識することにより、製剤投与者でかつHCV感染者を効率よく診療録の中から見出すことが可能ではないかと考えられた。

堀内班の調査結果との比較では薬害肝炎訴訟への認知が進んでいる可能性はあるものの、いまだ社会に潜在する被害者の掘り起こしには診療録調査の対象とすべき診療科、投与時年齢の拡大が必要であると考えられた

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 2 薬害肝炎被害者実態調査（堀内班と山口班との対比）

因 子	堀内班調査（2009 年度）	山口班調査（2020 年度）	P-value
1. 性 別（男性：女性）	182 (20.8%) : 694 (79.2%)	191 (30.5%) : 435 (69.5%)	<0.001
2. 特定血液製剤投与時年齢 (0 歳 : 10 歳未満 : 20 歳未満 : 30 歳未 満 : 40 歳未満 : 50 歳未満 : 60 歳未満 : 60 歳以上)	62 : 30 : 21 : 333 : 278 : 70 : 48 : 12 (7.3%:3.5%:2.5%:39.0%:32.6%:8.2%:5.6%:1.4 %)	23 : 37 : 39 : 183 : 209 : 66 : 47 : 16 (3.7%:6.0%:6.3%:29.5%:33.7%:10.6%:7.6%:2.6%)	<0.001
3. 特定血液製剤の種類 (フィブリノゲン製剤 : 第Ⅸ因子製剤)	802 (93.1%) : 59 (6.9%)	600 (95.2%) : 30 (4.8%)	NS
4. 特定血液製剤投与理由 (外科的手術 : 出産時の出血 : その他 : 不明)	248 (28.7%) : 540 (62.4%) : 71 (8.2%) : 6 (0.7%)	207 (32.9%) : 296 (47.0%) : 105 (16.7%) : 22 (3.5%)	<0.001
5. 特定血液製剤投与時期 (1965-69 : 1970-74 : 1975-79 : 1980-84 : 1985-89 : 1990-94 : 不明)	19 : 31 : 71 : 148 : 552 : 34 : 11 (2.2%:3.6%:8.2%:17.1%:63.7%:3.9%:1.3%)	9 : 33 : 60 : 135 : 361 : 23 : 9 (1.4%:5.2%:9.5%:21.4%:57.3%:3.7%:1.4%)	NS

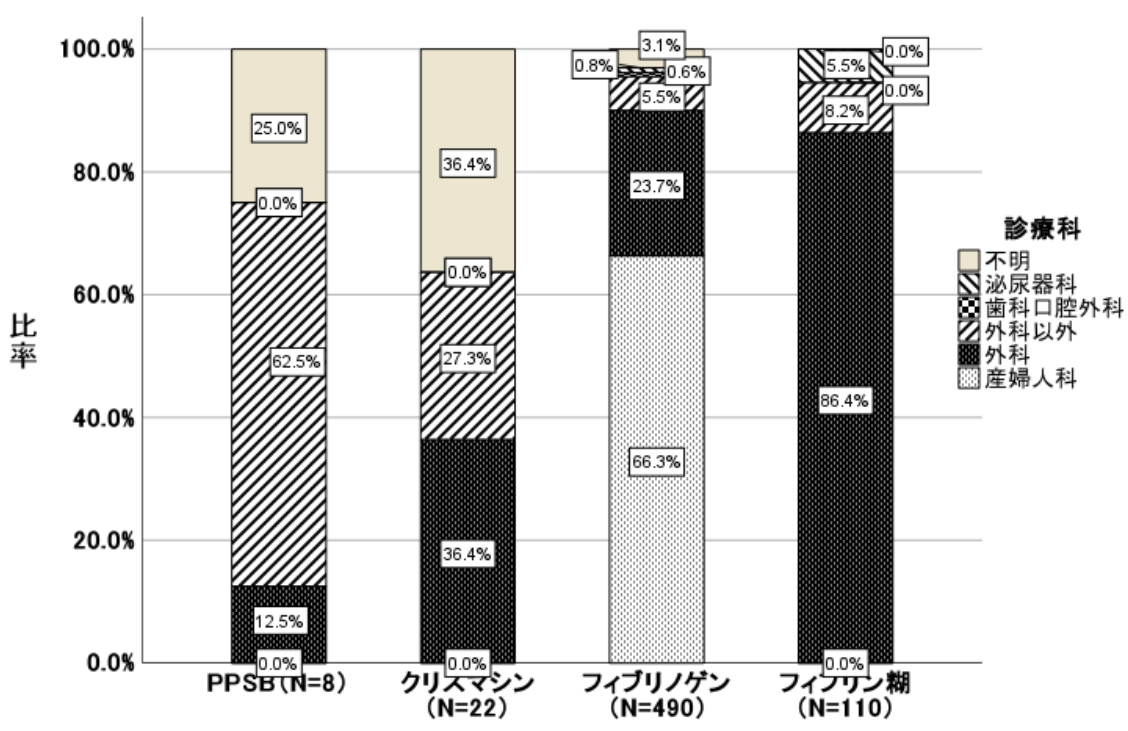
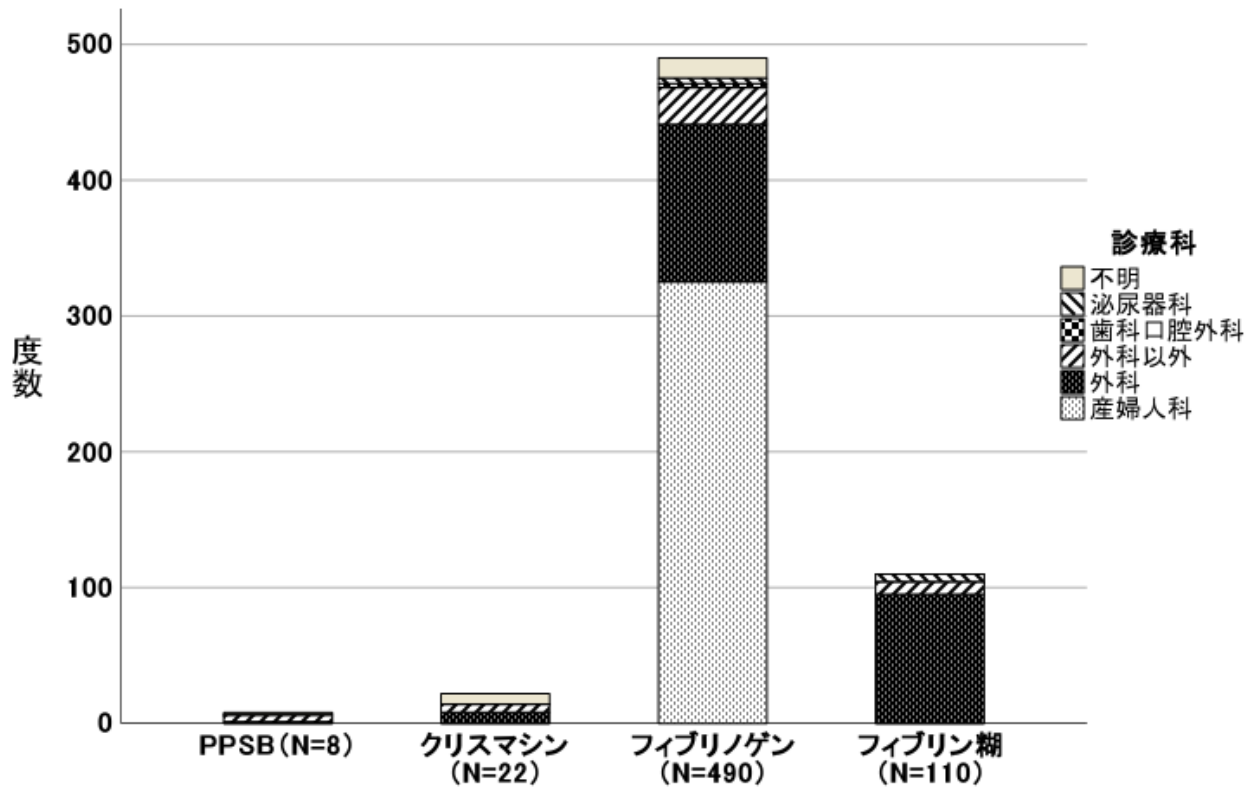


図 15 各特定血液製剤の投与を行った診療科の頻度（上段）と比率（下段）

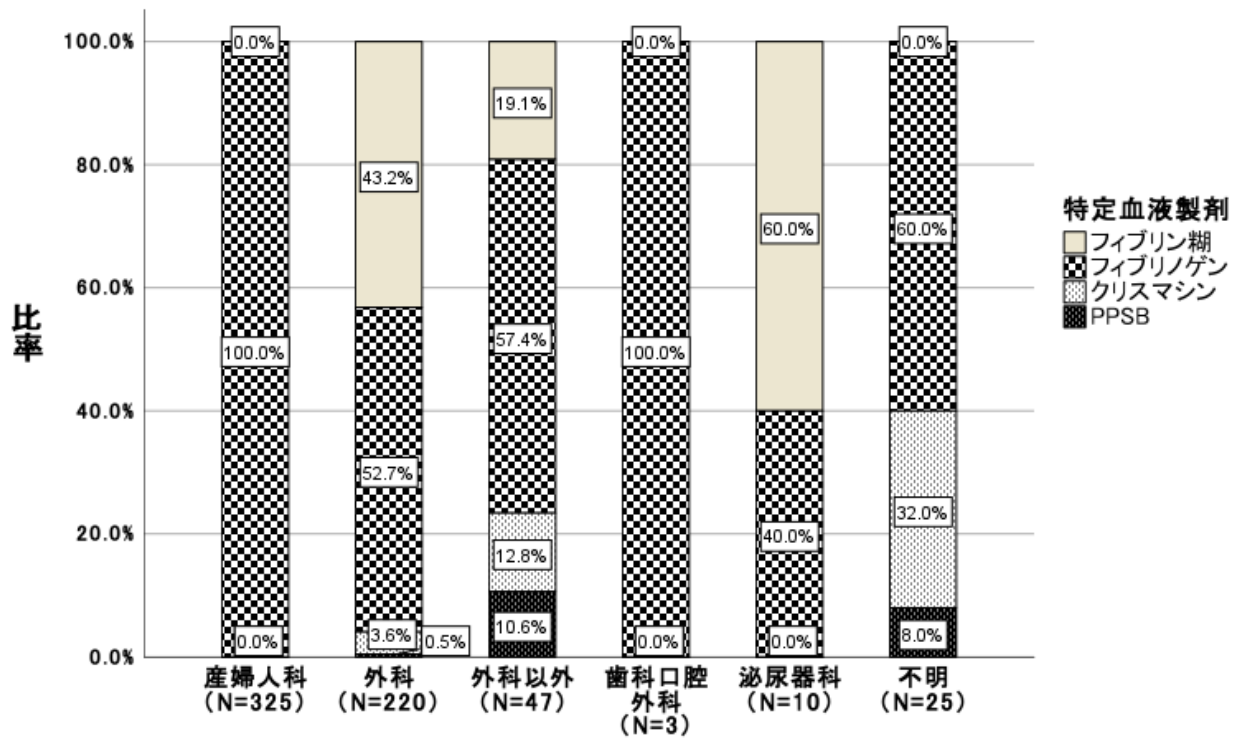


図16 各診療科において投与された特定血液製剤の比率

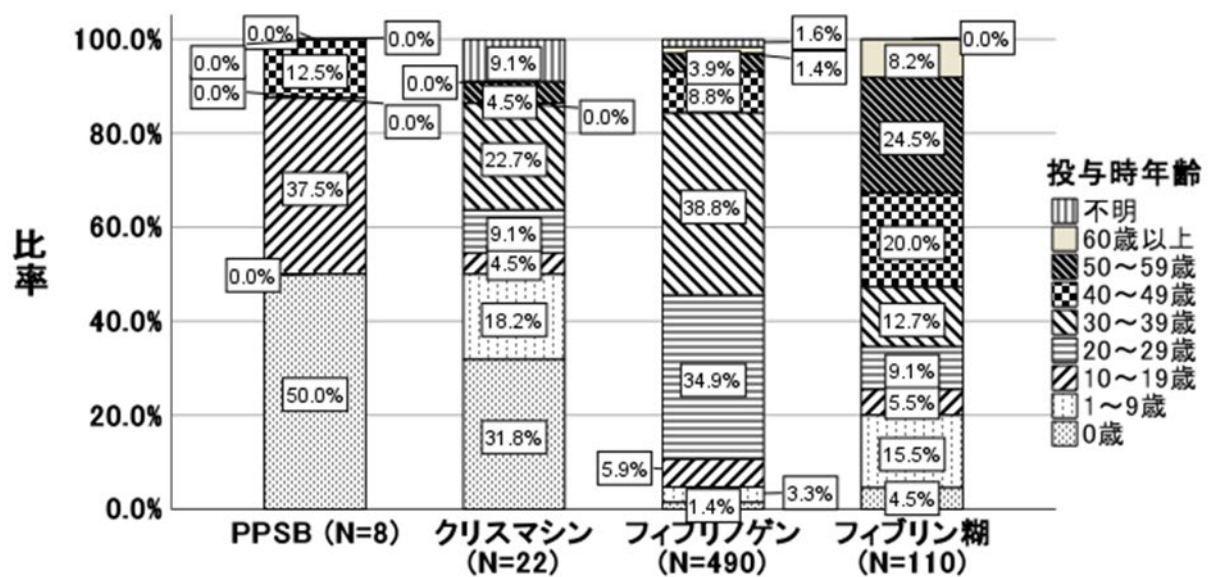


図17 各特定血液製剤の投与時年齢の分布

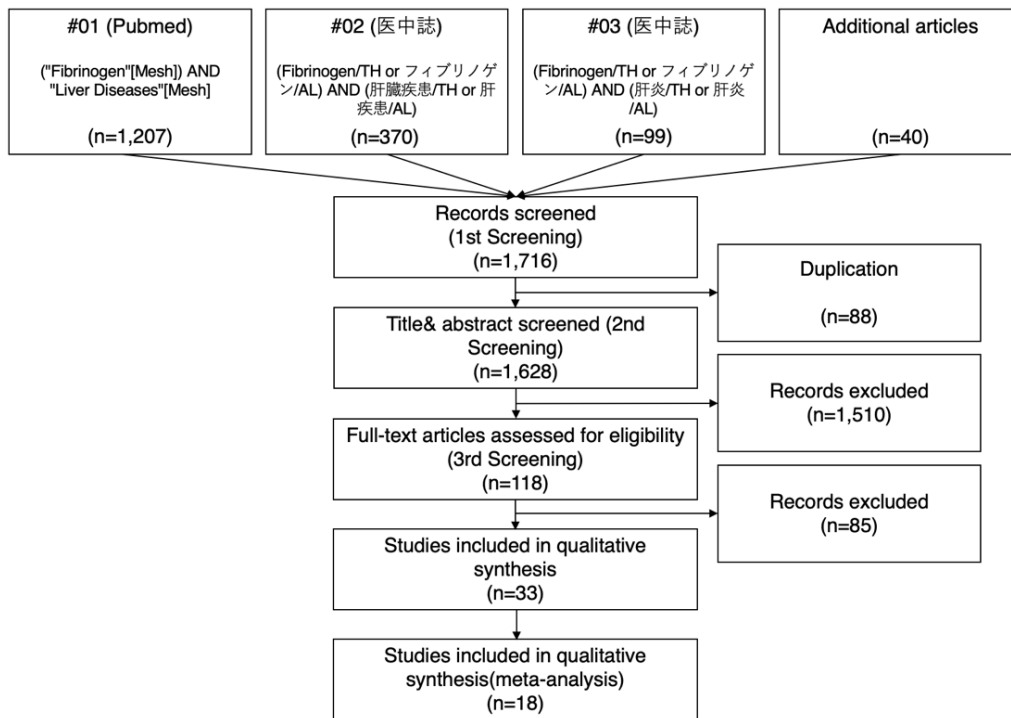


図 18 文献選択フローチャート

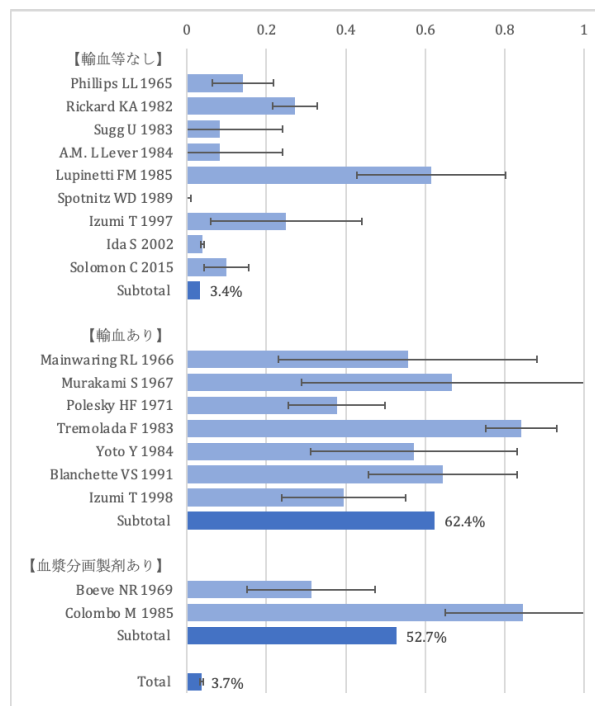


図 19 研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3 群別 HCV 有病率メタアナリシス

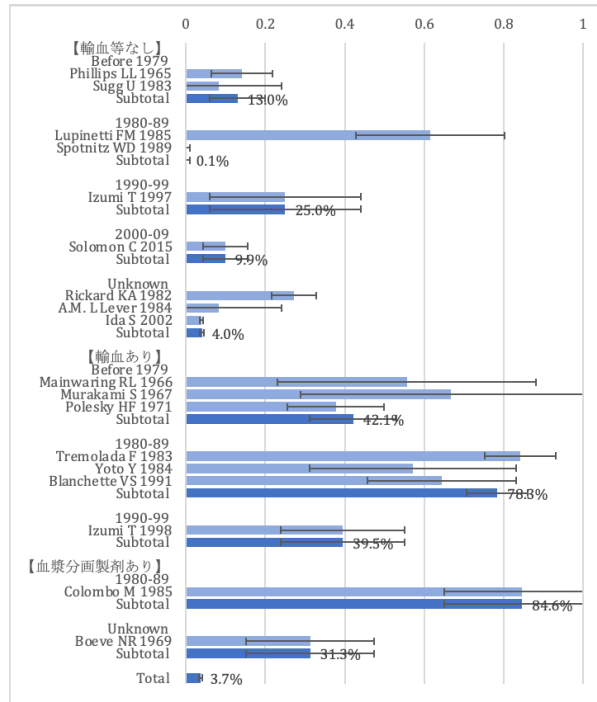


図 20 時期別にみた研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3 群別 HCV 有病率メタアナリシス

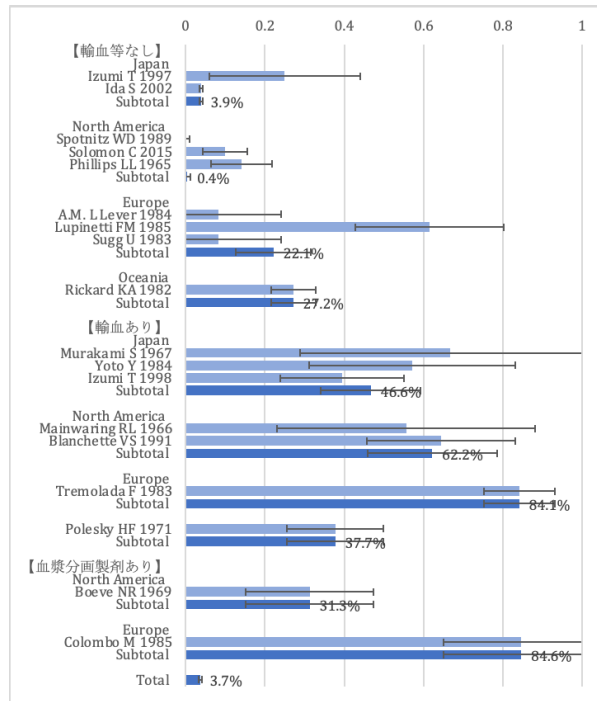


図 21 地域別にみた研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3 群別 HCV 有病率メタアナリシス

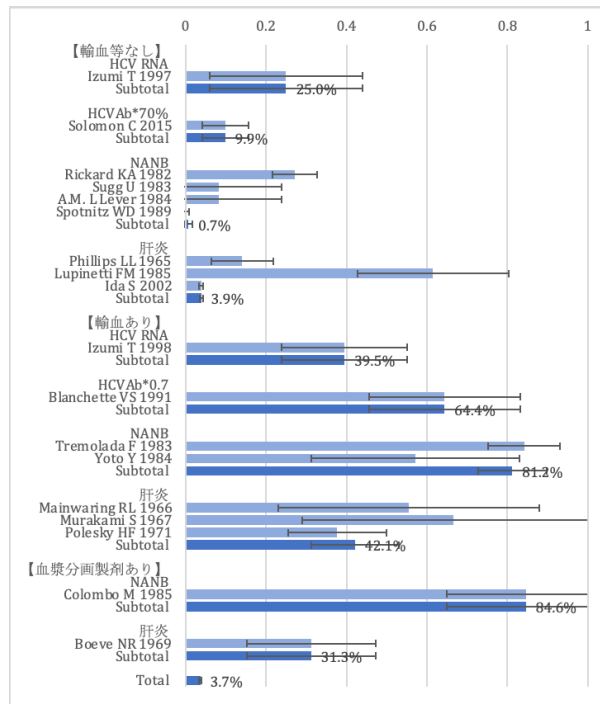


図 22 アウトカム別に見た研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3 群別 HCV 有病率メタアナリシス