

第23回 弁護士のための医療過誤訴訟法講座

## 担当弁護士から学ぶ医療過誤訴訟

講師：谷 直樹 先生（第二東京弁護士会所属）  
佐藤欣哉 先生（山形県弁護士会所属）  
中光弘治 先生（山口県弁護士会所属）

2017年1月28日（土） ウィンクあいち

## 【目次】

「右脛骨粗面移動術及び右膝蓋骨内側支帯縫縮術を受けた後、コンパートメント症候群を発症したことにつき、コンパートメント症候群に対する緊急手術等の措置を怠った過失が争われた事例」

谷 直樹 . . . . . 001

控訴審（東京高裁）提出証拠一覧	. . . . . 006
時系列	. . . . . 009
診療経過一覧	. . . . . 010
東京地方裁判所 平成24年10月22日判決	. . . . . 015
東京高等裁判所 平成26年2月26日判決	. . . . . 020
センターニュースNo. 345 症例報告	. . . . . 025

「医師がサンディミュン等による免疫抑制療法を受けていた患者につき投与薬剤を漸減し、サンディミュンの投与が中止された後に状態が悪化したため投与が再開されるも死亡に至ったことにつき、サンディミュンを再投与すべき義務、再生不良性貧血が再発する危険性等の説明義務違反等を争われた事例」

佐藤欣哉 . . . . . 026

A 経過と過失の主張	. . . . . 027
B 診療経過一覧表（抄）	. . . . . 028
C 1 鑑定結果と補充鑑定事項案	. . . . . 029
C 2 補充鑑定書	. . . . . 030
D 金沢大中尾眞二教授の意見	. . . . . 032
E 山形地裁判決（抄）	. . . . . 036
F 控訴理由書（抄）	. . . . . 039
G 私的鑑定意見（抄）	. . . . . 041
H 仙台高裁判決（抄）	. . . . . 043
鑑定書	. . . . . 049
補充鑑定書	. . . . . 053
鑑定書・補充鑑定書添付資料 1-7	. . . . . 056
山形地方裁判所 平成26年12月26日判決	. . . . . 088
私的鑑定意見書	. . . . . 110
仙台高等裁判所 平成28年2月26日判決	. . . . . 116
センターニュースNo. 346 判決速報	. . . . . 124

「胎児が出生後2日目に死亡した事案について、吸引分娩、鉗子分娩及びクリステル胎児圧出法を実施した医師らに過失があるとされた事例」

中光弘治 . . . . . 125

第一回弁論期日プレゼンメモ	. . . . . 125
訴状	. . . . . 126
甲B号証一覧	. . . . . 139
原告最終準備書面	. . . . . 141
鑑定書	. . . . . 152
山口地方裁判所 平成27年7月8日判決	. . . . . 158
センターニュースNo. 341 判決速報	. . . . . 167



### 機序 (東京地裁判決)

- 1) 本件では、シーネを患部に固定する際に包帯を用いる  
→ シーネ固定部位の圧迫が生じ得る
- 2) 文献上(甲B3、乙B1)もコンパートメント症候群の発症原因として包帯による外固定が挙げられている
- 3) コンパートメント症候群が包帯などの圧迫による筋肉の浮腫等でも発症することがあり、本件でもコンパートメント症候群発症の可能性を予測することができたと認められるとの整形外科医の指摘もある(甲B7)
- 4) F医師自身、原告Aの症状の原因が、コンパートメント症候群である可能性を当時疑っていたと供述している  
→ シーネ

### 機序(被控訴人の主張)

本件手術後身体の動きなど何らかのきっかけで、本件手術において脛骨粗面を固定したスクリーウの先端が血管を傷付けた。

↓  
血管損傷によって出血。

↓  
出血によって内側から圧力がかかり、区画内圧が上昇した。

- ※ 医学意見書の推定が根拠
- ※ この機序の方が進行が遅い

### 機序 (東京高裁判決)

- 1) 同年3月24日に実施されたMRI検査において、下腿に血腫が存在したこと、スクリーウの突出を確認することができない。
- 2) コンパートメント症候群を発症させるような血腫が生じたにもかかわらず、2週間程度で吸収、消失したものであると認めるに足りる証拠はない。
- 3) 医学意見書は、原因が本件シーネ固定でないことを前提とする。
- 4) 直接診察したF医師の陳述書(乙A5)中には、控訴人のコンパートメント症候群の原因としては、消去法的にシーネの固定しか考えられない旨の記載がある。  
→ 控訴人の主張は前提を欠き、採用することができない。

### ゴールデンタイムの認定(東京地裁判決)

- 1) コンパートメント症候群については、阻血から6時間以内に処置を行えば、回復は良好である。
- 2) 阻血状態が8ないし12時間以上続いた場合は、神経障害、筋壊死による麻痺と拘縮が生じ予後は不良とされている。
- 3) 甲B1は予後不良となるまでの時間について24時間とするが、同文献は平成4年の発刊であるところ、その後の改訂版[甲B3、平成22年発刊]では、12時間とされていることから、予後についての甲B1の記載は採用できない。

### ゴールデンタイムの認定(東京高裁判決)

「コンパートメント症候群においては、運動神経麻痺や筋力低下が生じるまで、阻血状態が生じてから2ないし4時間を要する(甲B8)。」  
→「完全な虚血状態が8時間以上続いた場合や不完全な虚血状態が12時間を超えて続いた場合は、神経障害」  
「6～8時間」→「一定時間」  
「早期(6時間以内)」→「一定の時間内」  
「不良である」→「不良であるとする文献があるが、これらが不完全虚血の場合を含むか否かは明らかではない。」

### ゴールデンタイムの認定(東京高裁判決)

(1) 臨床上発生するコンパートメント症候群の症例のほとんどが不完全な虚血状態(甲B17)

### 時間的範囲内の認定(東京高裁判決)

- 1) 午前11時10分から間もない時期に内圧測定等
- 2) その測定結果を踏まえて
- 3) 午前11時10分から遅くとも1時間程度経過した時点で筋膜切開手術を施行できた
- 4) その時点では阻血徴候の発生から概ね10時間以内であり、遅くとも12時間は経過していない  
→ 予後が良好とされる時間的限界の範囲内であった  
この認定を覆すに足る証拠はない

### 因果関係の認定(東京高裁判決)

- 控訴人に対する筋膜切開手術が、コンパートメント症候群において予後が良好とされる時間的限界の範囲内で行われた場合
- その筋膜切開手術が行われるべき日の1か月後である同年4月10日には控訴人が退院できたものと推認
- これを覆すに足る証拠はない。
- 本件病院の医師らに前記(1)判示の注意義務違反がなければ、控訴人が同月11日以降の本件入院治療を受ける必要がなかった
- 本件病院の医師らの前記(1)判示の注意義務違反と控訴人に生じた結果である本件入院治療との間に相当因果関係のあることが認められる。

高度の蓋然性必要

- 文献の検索。  
自分で探せば、協和医大ウツバノイヌモシウ。
- 控訴審で発見者。在案のヒモに、因果関係の主張をした。

控訴審（東京高裁）提出証拠一覧

甲B第9号証

- 1 医学意見書
- 2 2012年12月14日
- 3 整形外科医師
- 4 原本
- 5① 本件でコンパートメント症候群が発生した原因は、シーネによる外側からの圧迫ではなく、術後、何らかのきっかけでスクリューにより下腿の深後方コンパートメントにおいて血管損傷が生じ、出血によって区画内圧が上昇したものと考えられること
- ② 阻血の5Pの症状はかなり阻血が進んだ段階でないと出現しないこともあり、このうちの1つでも症状が見られたときには、コンパートメント症候群を疑って対処する必要があること
- ③ 阻血によって最も敏感に障害されるのが神経であるため、患肢のしびれは早期に見られることの多い症状で、しびれ、感覚低下、感覚鈍麻と症状が進行し、筋肉に障害が及ぶのは、神経よりも後で、筋肉の麻痺が生じるのは晩期の症状であること。
- ④ 平成22年3月10日午後10時から11日午前6時の間に血管損傷等によって浮腫や出血が生じ区画内圧が上昇していき、11日午前6時の時点で神経が圧迫され始めたことによる知覚鈍麻が生じ、同日午前10時の時点で阻血性の麻痺が生じ始め、その後それが進行して痛みが強くなっていったものであるから、同日午前10時の時点でコンパートメント症候群の発症を疑って、直ちにMRI検査を行ない、確定診断をして緊急手術を行い、筋膜切開の処置をとっていったなら、後遺症を残すことなく回復できた可能性が極めて高いこと

甲B第10号証

- 1 下肢静脈瘤術後に下腿血腫によりコンパートメント症候群を合併した1例
- 2 2007年2月25日
- 3 小野誠吾ら
- 4 写し
- 5 「両下肢の疼痛及び腫脹が出現し徐々に増悪傾向であった。両下腿血腫及びコンパートメント症候群の診断にて血腫除去術を施行した。術後の経過は良好であり、現在外来にて経過観察中である」こと等
- 6 日本臨床外科学会雑誌第68巻2号所収

甲B第11号証

- 1 当院における下腿コンパートメント症候群の治療経緯
- 2 2007年4月15日
- 3 井上望ら
- 4 写し
- 5 「手術までの期間は平均12時間（0～24時間）。（中略）後遺症の残った症例はなかった。臨床所見でコンパートメント症候群発症を疑い、筋肉内圧が40mmHg以上であれば、早急に減圧切開を行うことが重要である。」こと等
- 6 中国・四国整形外科学会雑誌第19巻1号所収

甲B第12号証

- 1 スクワット後に発症した大体コンパートメント症候群の1例
- 2 2011年
- 3 鈴木浩司ら
- 4 写し
- 5 「12時頃にスクワットを150回行った直後から左大腿部の疼痛を認め始め、16時頃より左大腿部の疼痛が増強し近医整形外科を受診した。左大腿コンパートメント症候群の診断で同日当科へ紹介となった。（中略）左大腿部の疼痛は安静時でも耐え難い状態であり時間とともに増強していった。（中略）全身麻酔下に緊急手術を行った。術直後から左大腿部の疼痛は軽快しており現在経過観察中である。」こと等
- 6 スポーツ障害 (J.sports Injury) 16巻8号所収

甲B第13号証

- 1 von Recklinghausen 病に合併した後脛骨動脈瘤破裂の1例
- 2 2012年
- 3 井内幹人ら
- 4 写し
- 5① 「入院前日から右足内踝部が急激に腫脹し、強い痛み、痺れを自覚するようになった。近医を受診するも痛みがコントロールが不可能であったため、当院へ紹介受診となった。」（293頁）こと
- ② 「右下肢の腫脹が入院前日から急激に増大しており、右膝下内側から足趾までの疼痛および痺れなどの症状を伴い、特に右大腿内側下部およびアキレス腱周囲の症状が強かった。右大腿深後側コンパートメント症候群が疑われたため、緊急手術を行った。（中略）術後、神経障害は認めなかった。（中略）術後26日目に独歩退院した。」
- 6 日本心臓血管外科学会雑誌第41巻6号所収

甲B第14号証

### ゴールデンタイムの認定(東京高裁判決)

(2) 不完全虚血の場合、身体所見の発現から12時間以内に筋膜切開手術が施行された22肢中、15肢(68パーセント)の症例において完全な機能回復を認めたが、12時間を超えて筋膜切開手術が施行された24肢中、機能回復した症例は2肢(8パーセント)のみであった旨の報告(甲B17、甲B21の1,2)

### ゴールデンタイムの認定(東京高裁判決)

(3) 身体所見の発現から10時間以内に筋膜切開手術を施行した5例については後遺障害が残らなかったが、14時間以上経過後に筋膜切開手術を施行した5例については後遺障害が残った旨の報告(甲B18の1,2)

### ゴールデンタイムの認定(東京高裁判決)

(4) 大阪府立泉州救命救急センターにおけるコンパートメント症候群の症例調査では、退院時の運動機能が正常だった12例における、身体所見の発現から筋膜切開手術までの時間は4時間ないし32時間で、退院時の運動機能に障害が残存した16例における、身体所見の発現から筋膜切開手術までの時間は4時間ないし32時間という調査結果のあること(甲B19)

### 発症時期の認定(東京地裁判決)

- 1) 11日午前6時ころに巡回の看護師に起こされた際に、右足の感覚が全然ない旨訴え、知覚鈍麻及びしびれが観察されている
  - 2) コンパートメント症候群の臨床症状として、知覚異常、運動麻痺が挙げられている
- 11日午前6時以前にすでに発症していた

### 発症時期の認定(東京高裁判決)

- 1) コンパートメント症候群においては運動神経麻痺や筋力低下が生じるまで阻血腫塊から2ないし4時間を要する
  - 2) ①午前6時ころの症状が、右足の知覚鈍麻及びしびれが認められたが、  
②腫塊は自割肉であった、その運動神経麻痺が発現していたとまでは認められない
  - 3) ①午前10時ころの症状が、右下肢の動きが悪く、右足の掌及び背骨が行えない状態であった  
②右下肢が全く動かなかったわけではない  
③その運動神経麻痺は完成していないものの、これが発現すると共に筋力低下が生じていた
- コンパートメント症候群について、阻血腫塊の発生時期は、同月11日午前2時から同日午前4時までの間であると認められ、F医師の前記供述もこれを左右するに足りるものではなく、他にこれを覆すに足りる証拠はない

### 本件へのあてはめ(東京地裁判決)

- 1) 午前10時から間もない時期に、内圧測定等を行い、その測定結果を踏まえて筋膜切開を行ったとしても、その時点では、回復が良好とされる阻血から6時間以内という時間的限界を超えていた可能性が相当に高い
  - 2) 不可逆的变化が生じ得るとされる阻血から8ないし12時間経過後であって、本件入院治療と同程度の入院治療が必要となった可能性も相当程度ある。
- 因果関係否定

### 本件へのあてはめ(東京高裁判決)

「確認された時点で」

→「確認され、ボルタレンを挿入しても、鎮痛効果が十分得られないことを確認し、ベンタジンを点滴投与した同日午前11時10分の時点で」

「同日午前10時過ぎ」

→「包装の巻き直しによっては改善が見られないことが確認され、ボルタレンが挿入されても、その鎮痛効果が十分得られないことを確認し、ベンタジンを点滴投与した同日午前11時10分」

### 本件へのあてはめ(東京高裁判決)

- 1) 甲B第14号証
- 2) 昼間であること
- 3) コンパートメント症候群における筋膜切開手術の緊急性

### 本件へのあてはめ(東京高裁判決)

- 4) 本件病院が、本件手術を施行し、その後の控訴人の入院リハビリ治療を実施するに足りる医療体制を有していたこと
- 5) 完全看護であったこと
- 6) 控訴人に対する医療行為の内容及び証拠(乙A1,2)を総合

### 本件へのあてはめ(東京高裁判決)

→ 同日午前11時10分から遅くとも1時間程度経過した時点で筋膜切開手術を施行できたものと認められ、この認定を左右するに足りる証拠はない。

→ (阻血徴候の発生時期が同日午前2時から同日午前4時までの間であるから)控訴人の阻血徴候の発生時から遅くとも10時間以内、遅くとも12時間以内には筋膜切開手術を施行することができたものと認められるのである。

### 不完全虚血の知見(東京高裁判決)

- 1) 不完全虚血の場合、身体所見の発現から10時間以内に筋膜切開手術を施行した5例については後遺障害が残らなかったという報告
- 2) 身体所見の発現から12時間以内に筋膜切開手術が施行された22肢中、15肢(68パーセント)の症例において完全な機能回復を認めた旨の報告
- 3) 臨床上発生するコンパートメント症候群の症例のほとんどが不完全な虚血状態である
- 4) シーネによる固定がギブスによるものに比べれば、コンパートメント症候群の発症の可能性が低い

### 不完全虚血の知見(東京高裁判決)

- 5) 本件手術終了後の本件シーネの固定はF医師が行った  
同医師は約7000例の膝の手術を施行したが、その症例中には下肢部分にコンパートメント症候群を発症したものがなかった  
このような臨床経験豊かな同医師が臨床上発生することが極めて少ない完全虚血まで発症するようなシーネの固定方法をとったことをうかがわせる事情があるとは認められない。
- 6) 前記1判示の証拠を総合

→ 控訴人のコンパートメント症候群における阻血状態が、完全な虚血状態であるとは認められず、不完全な虚血状態であったものと認められ、これを左右するに足りる証拠はない。

- る」こと等  
6 泌尿紀要第57巻第2号所収

甲B第17号証

- 1 筋区画内圧の測定と筋膜切開
  - 2 2006年
  - 3 松岡哲也ら
  - 4 写し
- 5①「完全虚血に曝され4時間を超えると不可逆性変化が始まる。そして、8時間を超えたと不可逆性変化は完成し、機能回復は望めない。末梢神経では、4時間までは neuropraxic damage のみで可逆的であるが、8時間を超えると axonotmesis (軸索断裂) が始まり、回復の可能性は低下する。また Sheridan らは、四肢外傷に合併した筋区画内圧の上昇を示唆する身体所見の出現から1.2時間以内に筋膜切開が施行された症例では、68%の症例において完全な機能回復を認めたと、1.2時間以上経過して筋膜切開が施行された場合には、機能が回復した症例はわずかに8%のみであったと報告している」(1432頁) こと
- ②「完全虚血の場合は8時間を超えると筋組織の不可逆性は完成しているが、臨床経験する症例のほとんどは不完全虚血であるため、われわれは1.2時間程度の虚血を不可逆性の目安としている」(1432~1433頁) こと等

6 救急医学第30巻第10号所収

甲B第18号証の1

- 1 The Deep Posterior Compartmental Syndrome of the Leg
  - 2 1975年
  - 3 Frederick A. Masten ら
  - 4 写し
  - 5①脚部の深後部コンパートメント症候群の症例14例を検討した結果、本症候群の発症から1.2時間以内の筋区画内減圧術が永続的な後遺症を防いだことが判明した。 「本症候群の後遺症を防ぐには、できるだけ早く、理想的にはその病状の発現から1.2時間以内に筋区画内減圧術が行われるべきである。」とされている。
  - ②発症後1.4時間を経過した症例では、7か月後に足指伸展の喪失、足底の感覚減退の所見(筋膜切開の行われなかった被控訴人の症例より軽度である)がみられたこと等
- 6 The Journal of Bone and Joint Surgery 57巻所収

甲B第19号証

- 1 下腿筋区画症候群—筋膜切開の時期と機能予後について
- 2 平成16年3月1日

- 1 医学意見書2
- 2 2013年6月5日
- 3 整形外科医師
- 4 原本
- 5①本件では、手術の翌朝3月11日午前6時になって阻血の症状が出始めたこと、阻血の症状が出始めてから3月11日午前10時に強い痛みを訴え始めるまでの間は大きく症状が変わっていないことなどに照らせば、阻血の進行はゆっくりしたものであったと考えられること
- ②神経の壊死が完成すれば、鎮痛剤でも抑えられないような痛みを感じることは通常なくなるところ、控訴人は3月11日の夜、入眠するまで強い痛みを訴え続けていたことから、早くても、強い痛みの訴えが進行していた3月11日中は、神経の壊死は完成していなかったといえること
- ③コンパートメント症候群を察し、筋膜切開を行うと判断してからは、MRI検査を採んでも、1時間もあれば、手術を開始することは可能であること
- ④筋膜切開後、経過が順調であれば、1か月程度で退院できたこと等

甲B第15号証

- 1 医学意見書
- 2 2013年6月10日
- 3 元O大学教授神経内科医師
- 4 原本
- 5①11日午前6時に患側のみ全く感覚が消失していることから、異常が起きていると考え、ただちに再手術の準備に入るべきであったこと
- ②症状からすると、コンパートメント症候群による神経損傷は11日午前10時より前には完成していないこと。同日午前10時に完成したとしても、末梢神経障害は相当の圧迫があったとしても脳以上に持ちこたえ、回復してくることから、筋膜切開が同日午後1時から午後4時くらいに行われていれば麻痺が治る可能性が高かったものと考えられること。
- ③経歴

甲B第16号証

- 1 膀胱全摘後術後に発症した両下腿コンパートメント症候群の1例
- 2 2011年
- 3 住吉崇幸ら
- 4 写し
- 5 「筋膜切開の golden time については一定のコンセンサスが得られていないが、発症後1.2時間以内に手術が施行されなければ神経障害の回復が少くないと言われている

- 3 長本行隆ら
- 4 写し
- 5 下腿筋区画症候群の診断を受け筋膜切開を施行された26例28肢を、退院時正常群(A)12肢と踵骨残存群(B)16肢とに分け、筋膜切開までの時間を比較したところ、退院時正常群(A)では平均11.6時間(中央値18時間±1.4時間)、踵骨残存群(B)では平均44.7時間(中央値84時間±7.2時間)であったこと
- 6 中部日本整形外科災害外科学会雑誌第47巻第2号所収

甲B第20号証

- 1 筋膜切開
- 2 2013年11月17日
- 3 日本救急医学会
- 4 写し
- 5 「骨格筋は完全虚血が4時間を超えると不可逆性変化が始まり、8時間を超えると不可逆性変化は完成し、機能回復は望めない。末梢神経は、完全虚血が4時間までは可逆的であるが、8時間を越えると再生不能な軸索切断の状態となり、回復の可能性が低下するので、筋区画症候群が完成する前に筋膜切開を行い、筋区画内圧を下げ、循環障害を回避しなければならぬ。」(下線引用者) こと
- 6 日本救急医学会ホームページよりダウンロード

甲B第21号証の1

- 1 「Fasciotomy in the Treatment of the Acute Compartment Syndrome」抜粋
- 2 1976年1月
- 3 Sheridan GW, Matsen FA 3rd.
- 4 写し
- 5 「急性コンパートメント症候群の症例66例において、患者44名の四肢46ヶ所に対して筋膜切開による治療が行われた。筋膜切開が早期に、すなわち、コンパートメント症候群の発症から1.2時間以内に行われた場合、68%の四肢が正常な機能を残した。筋膜切開が遅れた場合は、8%のみが正常な機能を残した。筋膜切開が早期に行われた場合と遅れた場合の四肢の余剰率は、それぞれ4.5%と5.4%であった。」と報告されていること
- 6 J Bone Joint Surg Am. 1976 Jan;58(1):112-5.所収

甲B第22号証の1

- 1 「CAMPBELL'S OPERATIVE ORTHOPAEDICS 12th Edition」抜粋
- 2 2013年
- 3 Canale & Beaty 編集

- 4 写し
- 5 2013年に発行された定評ある成書で、「発症後25～30時間以内に筋膜切開を行った場合、予後は良好である。診断および治療が遅れた場合、機能の回復は、ほとんどあるいは全く期待できない。発症から3・4日経過後の筋膜切開では、有効性が報告されていない。筋膜切開が遅れた場合、多数の患者の壊死した筋肉で、重度の感染症が報告されている。」とされていること
- 6 本書は、整形外科分野で定評がある成書である

甲B第23号証

- 1 「キャンベル整形外科手術書[原著第10版]」抜粋
- 2 2004年10月25日
- 3 藤井克之ら
- 4 写し
- 5 「発症後25～30時間以内に筋膜切開を行った場合、予後は良好である。診断および治療が遅れた場合、機能の回復は、ほとんどあるいは全く期待できない。発症から3・4日経過後の筋膜切開では、有効性が報告されていない。」とされていること

甲B第24号証

- 1 「キャンベル整形外科手術書[原著第10版]」の内容紹介
- 2 2013年11月25日
- 3 エルゼビア・ジャパン
- 4 写し
- 5 キャンベル整形外科手術書[原著第10版]の内容が「世界的名著で整形外科医必須のバイブルと呼ばれている書籍の日本語完訳版。原書 (Campbell's Operative Orthopaedics) の最新版 (第10版) は2003年末に刊行され、この最新版をもとに翻訳されている。本書はいままで日本語に翻訳されたことがなく、待望の邦訳である。原書は4巻構成だが、日本語版では全体を10巻に分け、読みやすく扱いやすい構成にした。整形外科手術に関して、基本手技から最新手技にいたるまで、9,000枚におよぶ写真・イラストで1,800を教える完全術式をわかりやすく解説し、総ページ約4,700頁にわたって詳細な内容を提供している。日本語版各巻は、日本におけるそれぞれの領域の第一人者が編集を担当している。本書があれば、日常診療のすべてをカバーでき、かつ最新で信頼にたるグローバルスタンダードを網羅したレファレンスとして利用できる。」こと等

以上

患者本人 女性・昭和55年生まれ（本件手術当時29歳）  
 被告 公益財団法人T病院

## 平成19年

3月17日 勤務中に右膝を打撲

## 平成22年

1月26日 被告病院を受診

3月9日 入院

3月10日 右脛骨粗面移動術・右膝蓋骨内側支帯縫縮術  
 →コンパートメント症候群発症

8月30日 退院

12月17日 第1訴訟提訴（本人，夫，夫の母が原告）

## 平成24年

5月30日 原告ら本人尋問，被告主治医証人尋問

10月11日 判決（請求棄却）

10月25日 控訴（本人名）

10月27日 相談

11月1日 受任

12月14日 控訴理由書(1)，医師意見書提出  
 夫，夫の母の訴え取下げ → 通常患者，損害

## 平成25年

1月28日 控訴理由書(2)

3月11日 請求の拡張（本人損害に整理）

6月10日 医師意見書2通追加提出  
 ※その後も複数の医師の意見を聞く

11月25日 不完全虚血について準備書面・文献提出

## 平成26年

2月26日 控訴審判決（約350万円認容）→確定

4月14日 症状固定 → 通常症状固定してから訴訟提起する（一審⑤は提訴する）

## 平成27年

6月23日 症状固定後の損害につき請求書送付（約4225万円）

10月13日 被告より回答（約2710万円）

## 平成28年

1月20日 第2訴訟提訴

8月25日 和解成立（3700万円）

日付	時刻	診療経過 (入通院状況, 主訴, 所見, 診断)	検査, 処置	証拠	原告の反論
22.3.9	診察	右脛骨粗面移動術及び右膝蓋骨内側支帯縫縮術目的にて入院へ		11	
	11:10	独歩にて入院。右膝痛みあり。 入院診療計画書に沿って説明 D:入院診療計画書を読む。 A:入院診療計画書に沿って説明。 R:「わかりました」と本人より。 P:不安や疑問はその都度対応していく。 D:転倒・転落 3点 危険度1 ルートトラブル 2点 危険度0 P:危険度低く看護診断立案せず。		11	P「不安や疑問はその都度対応していく」と説明したが、手術後は実行されなかった。
22.3.10	11:25	手術室入室 ご主人付き添う。	右脛骨粗面移動術及び右膝蓋骨内側支帯縫縮術 全身麻酔 硬膜外麻酔	11	
	13:20	手術室より帰室 血圧:107/59, 脈:62, 熱:35.4℃ 創部痛なし。しびれなし。酸素3Lマスクで動脈血酸素飽和度99%。出血なし。硬膜外麻酔と尿道カテーテル挿入中。		11	

2

	13:35	血圧:111/70, 脈:52, 熱:35.4℃ 創部痛なし。右下肢しびれあり。趾動良好。出血なし。本人より、「肩だけ勝手にビクつく。」と訴えあり。両肩が不随意に動きあり。 ■医師に報告する。→全身的なものではなく、バイタルも著変ないため様子をみるよう指示を受ける。		12	右下肢しびれあり。■医師から様子を見るよう指示があるが、その後経過観察が十分に行なわれず(精密検査なし)、翌日漸く実施された検査結果も無視された。
	13:50	血圧:104/63, 脈:60, 熱36.1℃ 疼痛なし。両下肢しびれあり。酸素3Lマスクで動脈血酸素飽和度100%。嘔気訴えあるが、嘔吐なし。趾動良好。硬膜外麻酔すすみ良好。尿道カテーテルから流出ほとんどなし。「肩のビクつきはなくなりました」との訴えあり。肩の不随意の動き消失。		12	嘔気あるにも関わらず精密検査なし。
	14:20	血圧:97/58, 脈:60, 熱36.8℃ 両下肢しびれあり。酸素3Lマスクで動脈血酸素飽和度98%。嘔気消失。出血なし。		12	両下肢しびれ継続するも精密検査なし。
	14:50	血圧:144/62, 脈:55, 熱37.1℃ 酸素3Lマスクで動脈血酸素飽和度100%。尿道カテーテル流出ほとんどなし。		12	
	15:20	血圧89/55, 脈:73, 動脈血酸素飽和度:99% (酸素3Lマスク) 尿道カテーテル流出10ml程度。腹部膨満なし。ミル		12	

3

		キング、位置調整行が流出せず。 医師報告する。→点滴静脈内注射メインを4本へ増量するとのこと。			
	16:00	酸素投与中止。動脈血酸素飽和度99%キープ	Ozoff	12	
	17:45	尿道カテーテル流出少量。 医師来棟にて尿量減少指示について確認する。→今から側管からラクテック500mlを1時間で滴下するよう指示あり。メインも3本から4本へ増量させるとのこと。また、今から尿量の増加がみられなくても年齢的に若いため朝の回診まで様子観察の指示あり。		12	
	19:00	血圧：125/64、動脈血酸素飽和度：99% 疼痛なし。両足底にしびれ軽度あり。知覚あり。 尿道カテーテル流出不良、100ml。腹部膨満なし。 腹部圧迫すると、少量流出あり。褐色尿。		12	しびれ継続
	21:00	点滴接続時、痛みの訴えなし。知覚あり。趾動両足あり。 しびれ両足底に軽度あり。		12	同上
	22:00	点滴交換時、痛みの訴えなし。下肢知覚あり。趾動両足あり。 しびれ両足底に軽度あり。		12	同上
	23:00	尿道カテーテル120ml。褐色尿。腹部膨満なし。		12	同上
22.3.11	6:00	主訴：手術したほう全然感覚ないです。 所見：熱：36.6℃。嘔気なし。劇痛自制内。患肢知覚鈍麻あり。しびれあり。健側知覚あり。ガーゼ汚染なし。出血なし。Bed upするも気分不快あり。食忌なし。尿道カテーテル流出あり。→医師来棟時上記		13	「手術したほう全然感覚ないです」との主訴あり、患肢知覚鈍麻。

4

		報告する。			
	診察	右下肢うごき悪い。痛み(+)。体温35℃。	シーネ、包帯をかえる。 麻酔オフ シーネ替えをして、車椅子中止へ。	13, 362	右下肢動き悪い。
	10:00	主訴：すごい痛い。うーん…うーん…足の位置なおして。触られている感覚が全然ないけど足首が痛い。 所見：「患者の包帯がしめつけられて苦しいかんじ」と訴えあり。回診時、巻きなおしを行う。足首より先の知覚なく、背屈運動も趾動も行えず、エビ抜去するが、17時まで知覚戻らず。シーネ固定中も、腓骨には触れていない。知覚はないが、枕の位置によって痛み強く訴える。患側足背腫脹あり。患肢自力挙上不可。他動的に背屈運動行くと膝痛あり。体温38.5℃まで上昇あり。また、劇痛あり。過換気となっている。		13	「すごい痛い。うーん…うーん…足の位置なおして。触られている感覚が全然ないけど足首が痛い」「患者の包帯がしめつけられて苦しいかんじ」との主訴あり、足首より先は17時まで知覚がなく背屈運動も趾動も行なえず、患側足背腫脹あり患肢を自力で上げられず38.5°の高熱状態であったにも関わらず、血液検査生化学検査MRI等の検査を行なわなかった(乙Aの2の13頁)。劇痛あり、過換気症候群の状態。

5

	10:30		ボルタレン坐薬50mg挿肛し、ビニール袋渡す	14	創痛あり痛み止めの坐薬投与。
	11:10	過換気は徐々に落ち着くが創痛かわらざうなっているため右記処置。	ペンタジン15mg+生食100ml滴下	14	創痛継続。
	11:45	更衣時強く痛み訴えるが、うなることはなくなる。 体温37.2℃ 昼食は牛乳のみに手をつける。ポカリスエット少しずつ摂取。尿量は13時まで150ml(10時まで600ml)。 その後昼過ぎまでウトウトしている。	発汗あり更衣	14	創痛および発熱状態の継続(37.2°)。
	14:30	ナースコールあり。 再びうなって創痛あり。	ロキソプロフェン1錠、ムエスタ1錠内服	14	創痛継続
	16:00	再び創痛～足首痛あり。		14	創痛～足首痛あり。
	16:30		ボルタレン坐薬50mg挿肛。	14	痛み止めの坐薬投与。
		<p>■医師に上記状況報告。</p> <p>→①創痛については、骨を移動し、骨折させたようにしているの、痛みはあるとは思いますが、メンタル面での影響も大きいのでは。ロキソプロフェン定時使用し、屯用でボルタレン坐薬を。ペンタジンはあまり使用しないように。</p> <p>②食事量少なく、発熱もあり、本日ラクテックD500ml1本滴下指示あり。</p> <p>以上を本人へ伝える。</p>		14	<p>創痛の主たる原因が精神的影響による面が大きいと懸念。</p> <p>発熱状態の継続。</p> <p>痛み止め投与継続。</p>

6

		本人はぐったりとしており、「痛すぎて疲れた」「一番痛い時を10とすると今は6～7位」と。 生理始まってしまい、ヒップアップほとんどできず、本人と相談し、紙オムツ+パット使用。			
		主訴：はあー、はあー。痛い。痛い。足首が一番痛い。何で膝の手術したのに足首がこんなに痛むの？ちょっと先生に聞いてもらえますか？膝の痛みはやっぱりあるけど、我慢できる程度。この足首の痛みは朝まで続くの？ 所見：痛みの訴え強い。	定時セット分ロキソプロフェン、ムコスタ、ダーゼンを夕食後すぐに内服。	14, 15	激痛状態。
		上記の30分後、ナースコールあり。 顔をしかめ、うなっている。痛みの訴え頻回に続くため、不穏時指示の右記処置。	リントン1A+生食100ml滴下する。(19:45～)	15	同上
	20:00	D：本人訴えあり、■医師へTELし、「なぜ膝の手術をしたのに足首が痛いのか？」尋ねると、「シーネが当たっているのではないか？」と返答。 本人より、膝裏にシーネ当たっていると訴えあり、右記処置。シーネ巻き直した旨、医師へ伝えると、「膝の裏は、膝をいじってるから痛みが出るのは仕方ない」と。 A：本人へ上記内容伝える。 R：「そうですね。じゃあ足の向き変えて下さい。」と。 A：足の位置直す。	シーネ固定し直す。	15	同上
	20:30	25ml(リントン)程滴下したところで、本人より「これ効きますね。」と訴え聞かれる。		15	

7

		20:30以降とうとうし始める。			
	21:30	主訴：入眠したい。	レンデムDIT内服する。	15	
	22:00	入眠している。		15	
22.3.12	6:00	主訴：痛いけど昨日ほどじゃない。さわってるのは、全くわからない。先生と話したいんです。 所見：深夜帯ずっと入眠していた。6時検温時もウトウトしている。右足背浮腫あり。感覚なし。		15	痛み継続、右足背浮腫あり、感覚無く神経麻痺(乙Aの2の16頁)。
	16:00	主訴：右足は力が入らず動きません。さわった感じもありません。 所見：右膝下5cmより知覚なし。痺れなし。足首の痛みのみあり。創痛なし。足関節より末梢浮腫著明。冷感なし。足背動脈触知良好。外旋しているため、良肢位へ枕で固定。足背屈、趾動不可。		16	右足動かず、知覚無し。
		<医師診察> 右の下肢、自動運動が不可。腫れがかなりあり。テイネル徴候あり。右の腓骨神経反応なし。	①メチエコバル3錠 ②デカトロン(ステロイド)8mg 静脈内投与 ③低周波 ④バルクス(血流改善の薬)点滴	16	デカトロンは重篤な炎症性の病気を抑えるステロイド系の強力な薬であり、医師は筋肉・神経組織の壊死又は変成を疑っている。
		合同カンファレンス 検討結果：1週りハ予定だったが、低周波なども行っていく。車椅子でトイレ。腓骨神経麻痺と、CK23000↑、ハイドレーションかけ様子を見る。		16, 121 346	異常な緊急事態であることを認識して生化学検査を行い筋肉細胞破壊指数CK22321(標準値の150倍以

8

					上)の結果を得たが、投薬及び低周波治療しか行わずMRI等による部位特定・筋膜切開手術等を行わなかった(乙Aの2の121頁、346頁)。
	22:00	主訴：今日も眠れお願います。	レンデムDIT内服する(本人希望にて)。	16	
		所見：理学療法士 により低周波治療器貸し出し。本人自分ではできないため、ナースサイド管理とする。		16	
		転倒転落評価 →転倒8点、危険度IIであるが、手術後離床できていないため、看護診断立案せず。		16	
22.3.13	14:00	主訴：痛くないです。足はさわっているのはわかりません。 所見：右趾動なし。浮腫あり。ゲームをしている。		16	下肢麻痺、右趾動なし。浮腫あり。
22.3.14	7:00	主訴：カユイ。オムツ、着換えたい。 所見：生理4日目。右足背浮腫著明。不眠にて一睡もせず、眠剤勧めも「いいです」。		16	右足背浮腫著明。異常事態に対して被告が何ら適切な措置を講じないため家族に連絡。
	14:00	から夫と子どもと面会あり。 子ども一人は入院しているとのこと。 夫→本人、看護師へ。		17	緊急事態のため原告の家族状況。 原告らが医療過誤を疑

9

		<p>「治るのか？歩けるようになるのか？現在の状況は？」等質問あり。</p> <p>本人は夫へ、麻痺がある状態でも明日からリハビリ開始すると話している。</p> <p>夫が帰宅した後、本人より「こういうことはよくおこることなのか？どのくらいで治るのか？麻痺の状態なのか？これで歩けるのか？夫は、医療ミスじゃないのか？」と言っている」と話あり。</p> <p>夫は[ ]から来るので日曜日しか来れない、とのこと。本人は、「夫が入院中の子どもの写真をとってきて見せてくれて、いたいたしかった。今すぐにも飛んで帰りたい」と話している。</p> <p>「夫に電話で先生から説明してもらうことはできませんか？自分では上手く説明できないし、答えられない」と話しあり。</p> <p>明日医師へ希望を伝えると、話をする。</p>			<p>って被告に質問するも被告は十分な説明をしなかった。</p>
	18:00	<p>主訴：右の足の小指のうしろ、しびれみたいのがあります。右足のふくらはぎ、小さい針でチクチクさされてるような感覚あります。</p> <p>所見：右趾動なし。ふれても知覚わからない、とのこと。右足背浮腫、午前より午後少し軽減している。</p>		17	<p>右下肢の痛み・足首以下の麻痺状態。</p> <p>右趾動・知覚なし。右足背浮腫。</p>
	21:30	<p>主訴：足の裏がチクチクと針をさしたように痛むんです。今までなかったから、よくなってきたのかな。車椅子にも乗れそう。</p>		18	<p>右下肢の痛み。</p> <p>右趾動。</p>

10

		<p>所見：右足趾動なし。生理中パッド交換。便意あり。さしこみ便器にて排便。硬便から普通便あり。</p>			
22.3.15		<p>運動器リハビリテーション総合実施計画書</p> <p>Dr [ ] 「コンパートメントsyndか？」</p>			<p>被告は平成22年3月15日時点においてはコンパートメント症候群を疑っていたに止まり確定診断に至っていない(乙Aの2の159頁)。</p>

以上

11

東京地方裁判所 平成24年10月22日判決言渡  
平成22年(ワ)46609号 損害賠償請求事件

## 主 文

- 1 原告らの請求をいずれも棄却する。
- 2 訴訟費用は原告らの負担とする。

## 第1 請求

- 1 被告は、原告X1に対し、265万4850円及びこれに対する平成22年8月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 2 被告は、原告X2に対し、29万9000円及びこれに対する平成22年8月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 3 被告は、原告X3に対し、94万9500円及びこれに対する平成22年8月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

## 第2 事案の概要

本件は、原告X1(以下「原告X1」という。)が、被告の設置運営する病院(以下「本件病院」という。)において右脛骨粗面移動術及び右脛蓋骨内側支帯縫縮術(以下「本件手術」という。)を受けた後、コンパトメント症候群を発生したことについて、原告らが、本件病院の医師らには、コンパトメント症候群に対する緊急手術等の処置を怠った注意義務違反があったとして、債務不履行又は不法行為に基づき損害賠償を求める事案である(なお、後述障害による損害については、症状が未固定であることから、本件訴訟では、請求の対象とされていない。)

1 前提事実(当事者間に争いのない事実及び証拠により容易に認定できる事実)

### (1) 当事者等

ア 原告X1は、昭和55年〇月〇日生まれの女性であり、本件手術当時29歳であった。

イ 原告X2は、原告X1の夫であり、原告X3は、原告X2の母である。

ウ 被告は、本件病院を設置運営する公益財団法人であり、A医師(以下「A医師」といい、本件病院において、本件手術後の原告の治療に関わった医師らを総称する場合は「本件病院の医師ら」という。)は、原告X1の主治医であった。

(2) 診療経過等(乙A1の8、29頁)

ア 原告X1は、平成22年3月9日、本件手術を受けるために、本件病院に入院した。

イ 同月10日、A医師執刀により、本件手術が行われ、術後、A医師は、原告X1の右脛をシーネを使用して固定した(以下「本件シーネ固定」という。)

ウ 原告X1は、その後、右下腿部にコンパトメント症候群を発生し、本件病院において、リハビリ治療を受け、同年8月30日退院した。

### 2 争点及びこれに対する当事者の主張

#### (1) コンパトメント症候群の診断義務違反1

(原告らの主張)

ア コンパトメント症候群は、包帯やギブスなどの外固定施行後に続発するとされていること(乙B1)や、原告X1が、手術の翌日の午前6時ころには手術をした側の足についてのみ知覚のないことを訴え、同日午前10時ころには手術とは無関係の右足首の激痛を訴えたことからすると、本件病院の医師らは、平成22年3月11日午前10時ころまでに、コンパトメント症候群の発症を疑うことが容易に可能であった。

イ 上記アからすると、本件病院の医師らは、足趾の血行を指の色調で確認し、爪甲を指で圧迫して色調の戻る時間を健側と比較する、他動的に動かして疼痛の増強があるか確認する、抹消の脈拍を触知して消失または減弱があるか確認するといった診療を行い、コンパトメント症候群が疑われたのであれば、内圧測定・MRI検査等を実施し、原因部位を特定し、筋膜切開手術を行うべきであったにもかかわらず、これを怠った。

(被告の主張)

ア 本件病院の医師らが、内圧測定・MRI検査、筋膜切開を行っていないことは認める。

イ 本件手術部位は膝であり、足関節には何ら処置を加えていないこと、術後の患部固定はギブスではなく患部の腫脹を織り込んでシーネによる固定としていること、膝関節手術後のシーネによる固定により、下腿にコンパトメント症候群が生じるといった文献もないことからすると、本件手術翌日に、コンパトメント症候群の発症を疑うことは困難であり、本件病院の医師らが上記アの処置を行っていないとしても、注意義務違反はない。

#### (2) コンパトメント症候群の診断義務違反2

(原告らの主張)

ア 仮に、(1)の時点でのコンパトメント症候群の診断義務が認められなくとも、本件病院の医師らは、生化学検査の結果でクレアチンキナーゼ値(CK値、基準値18~145)の異常高値(22321)が判明した後である平成22年3月12日午後4時ころまでに、コンパトメント症候群の発症を疑うことが容易であったのであるから、内圧測定・MRI検査等を実施し、原因部位を特定し、筋膜切開手術を行うべきであったにもかかわらず、これを怠った。

イ なお、被告はコンパトメント症候群の発症を3月11日午前6時ころと主張するが、原告X1が「手術をした方(右)全然感覚ないです。」と訴えたのは、多量の麻酔投与によるためであり、発症時期は原告が右足の激痛を訴えた3月11日午前10時ころである。

(被告の主張)

ア 原告X1が3月11日の午前6時ころに「手術をした方(右)全然感覚ないです。」と訴えていることから、コンパートメント症候群の発症は、遅くとも、このころと考えられるが、同月12日午後4時ころにCK値が判明した時点で発症から24時間が経過しており筋組織や神経組織の変性は不可逆的であり筋膜切開の適応はないことから、筋膜切開を前提とする内圧測定も不要である。またMR1検査では血流などの動的な状態は確認できないことから、コンパートメント症候群の診断に有用であるとはいえない。

イ なお、本件病院の医師らは、3月12日の時点でコンパートメント症候群と診断し、経過観察とともに、ピタミジンB12、メチコバール(末梢神経障害治療薬)、デカトロン(ステロイド薬)、パルクス(血流改善薬)の投与を行い、理学療法等を開始している。

(3) 結果及び因果関係

(被告の主張)

原告X1はコンパートメント症候群の発症により、右下腿部の線維性拘縮及び右足の神経麻痺を生じ、152日間の入院治療(以下「本件入院治療」という。)を余儀なくされたが、本件病院の医師らが、上記(1)ないしは(2)の時点で、筋膜切開手術を行っていたら、これらの結果は生じなかった。

(被告の主張)

原告X1が症状を訴えた平成22年3月11日午前6時の時点で、コンパートメント症候群は相当程度進行しており、午前10時の回診のころには神経麻痺は完成していた。仮に経過観察・処置に不適切な点があったとしても、本件入院治療の発生は不可避であった。

(4) 損害の発生及び数額

(原告らの主張)

原告X1がコンパートメント症候群を発症し、これに対する適切な治療が行われなかったことから、原告X1は本件入院治療を余儀なくされたが、これにより、原告ら各自に生じた損害は以下のとおりである。なお、アの損害は不法行為と債務不履行が競合するもの、イないしオは、不法行為に基づく損害として請求する。

ア 原告X1の慰謝料(後遺症分を除く) 230万円

後遺症による慰謝料及び逸失利益は別途請求予定であるが、コンパートメント症候群の発症により、原告X1が本件入院治療を余儀なくされたことや、神経麻痺等の症状に苦しむことを余儀なくされたことによる精神的苦痛は上記金額を下らない。

イ 原告X2の付添看護費 9万9000円

原告X2は、33日間の付添看護を行ったがこれによる負担は上記金額を下らない。

ウ 原告X2の休業損害 20万円

原告X2は、付添看護により33日間勤務先を休業し、上記損害を被った。

エ 原告X3の休業損害 94万9500円

原告X3は、原告X1の本件入院治療の間、原告X1及び原告X2の幼児を世話するため、勤務先の退職を余儀なくされ、少なくとも5か月間就業することができず、上記損害を被った。

オ 原告X1の弁護士費用 35万4850円

(被告の主張)

知らないしは争う。

第3 当裁判所の判断

1 認定事実

(1) 医学的知見

後掲各証拠及び弁論の全趣旨によれば、以下の医学的知見が認められる。

ア コンパートメント症候群(甲B2の3、3、5、6、乙A5、乙B1ないし3、証人A)

(ア) 病態

四肢の骨、筋膜、骨膜によって構成されるコンパートメント(区画)内の内圧が上昇し、コンパートメント内の動脈の攣縮をきたして動脈血流が減少し、組織の血行障害を招いて筋肉と神経の壊死を生じる病態である。

(イ) 発症機序

区画内圧が上昇する機序としては、①区画内の容量そのものが増大する場合と、②圧迫などにより区画の容量が減少する場合がある。

急性のコンパートメント症候群の原因として、上記①として、骨折、外傷性の筋肉内出血、血管損傷、動脈閉塞後の虚血再灌流障害等が、上記②として、ギプス、包帯等の外固定施行後、身体や重量物の下置き等が文献上指摘されている。

(ウ) 臨床症状・確定診断

コンパートメント症候群による臨床症状については、疼痛、知覚異常、運動麻痺、蒼白、動脈拍動消失、腫脹、区画内の筋の他動進展時の疼痛増強が知られている。

確定診断のためには、区画内圧測定を行うが、区画内圧(安静時の内圧は10mmHg以下とされる。)が30mmHgを超えたとコンパートメント症候群が発生する可能性が高くなるとされる。MRIのT2強調画像が診断のために有用であったとする症例報告(甲B2の3)もある。

(エ) 治療方法・予後

筋肉は、6～8時間以上阻血が続くと不可逆的変化を生じることから、急性期のコンパートメント症候群については、区画内圧が高い場合(但し、手術適応となる内圧の基準値については文献により相違がある。)は、筋膜切開術による区画内圧の減圧を行う。

阻血から6時間以内に適切な処置を行えば、回復は良好であるが、阻血状態が8時間以上続いた場合(12時間とする文献[甲B3、乙B1]もある。)は、神経障害、筋壊死による麻痺と拘縮が生じ予後は不良である。なお、不可逆的虚血性変化を起こした後に筋膜切開を行うと、壊死組織の

存在などにより感染を合併する危険性が高くなるとの指摘もある（甲B3、乙B1）。

イ シーネによる固定（甲B5、乙A4、5、証人A）

骨折等の外傷後や外科的手術後の外固定法である。膝を固定する場合、良底位（股関節屈曲20°程度、膝屈曲30°程度）で大腿及び下腿の筋肉伸展及び屈曲が最小限の状態）を保持し、綿包帯（緩衝材としての役割を果たす）を固定する部位（本件では、大腿から下腿の足首上部まで）の全周に巻いた上で、水で濡らしたシーネを綿包帯を巻いた患部の背側にあてがいながら、さらに外側から包帯を巻き、シーネを患部に固定する。シーネは水に濡らした後10分程度経過後芯材部分の硬化が完成する。本件で使用されたシーネの幅は約9cmであるが、芯材の幅は約5cmである。

(2) 診療経過等

証拠（乙A1の29頁、乙A2の11ないし16頁、270頁、乙A5、証人A、原告X1）及び弁論の全趣旨によれば、本件診療経過について以下の事実が認められる。

ア 本件手術は、原告X1の右膝の脱臼の治療を目的として、A医師執刀の下、平成22年3月10日午後0時8分から0時55分まで行われた。A医師は、本件手術終了後、手術室において、原告X1の右足大腿から足首にかけて本件シーネ固定を行い、手術部位である右膝を固定した。

本件手術においては、全身麻酔と持続硬膜外麻酔が併用され、術後の疼痛を緩和する目的で、持続硬膜外麻酔については、原告X1が病室に戻った後も点滴投与が継続された。

イ 原告X1は、本件手術後、同日午後1時20分ころには、病室に戻ったが、同3分5分ころより、右下肢のしびれ、肩の不随意運動を訴え、同5分ころには、手術操作を行っていない左足についてもしびれを訴え、その後、午後2時20分、午後7時、午後9時、午後10時に両下肢にしびれは両足底のしびれを訴えた。なお、原告X1がしびれを訴えた際も、両足の知覚異常や疼痛の訴えはなく、両足とも足首の動きが確認できた。

ウ 原告X1は、本件手術の翌日である同月11日午前6時ころ、巡回の看護師に起こされた際に、本件手術で手技操作を加えた右足の感覚が全然ないと訴えた。看護師が確認したところ、右足の知覚鈍麻及びしびれが認められたが、創痛は自製内であった。

エ 病棟勤務医であるB医師は、同日午前10時ころ、看護師より、前記ウについて報告を受けた上で、原告X1の診察を行ったが、原告X1の右下肢の動きが悪く、足首に痛み及び足背の腫脹が認められ、足首より先の知覚がなく、右足の拳上及び背屈運動が行えない状態であり（他動的に背屈を行うと膝の痛みがあった）、過換気となっていた。

B医師は、原告X1が、膝に対する手術を受けたにもかかわらず、足首の痛みや足首を中心とする知覚障害を訴えていることから、これらの原因を特定する上で、持続硬膜外麻酔による影響を除外するために、同麻酔を中止し

た。また、同医師は、原告X1から、右足の包帯が締め付けられて痛い旨の訴えがあり、右足の腫脹が見られたことから、シーネを固定する包帯の巻き替えを行った（なお、この際シーネが腓骨に触れていないことが確認されている）。そして、原告X1の上記症状及びそれへの対処内容については、A医師に報告された。A医師は、それまで行った約7000例の膝の手術において、下腿部分がコンパートメント症候群を発症した症例はなかったが、上記報告を受けて、原告X1について、可能性としては、それほど高いものではないものの、コンパートメント症候群の疑いもあると考えた。

オ その後、原告X1に対しては、鎮痛薬として、同日午前10時30分にボルタレンが挿入され、午前11時10分にベンタジンの点滴投与、午後2時30分にロキソプロフェンの内服、午後4時30分に再びボルタレンの挿入がされたが、足首から創部にかけての痛みの訴えはこの間継続した。そして、この間、医師による診察は行われなかった。

カ 本件病院の看護師は、午後4時30分過ぎ、本件手術の助手であるC医師に、前記オの状況を報告したが、C医師は、「本件手術による創痛はあると思われるが、メンタル面での影響も大きいのではないか。」と回答し、ロキソプロフェンの定時使用とボルタレン座薬の頓用を指示した。看護師は、上記C医師の回答を、原告X1に伝えたが、原告X1は痛みによりぐったりしており、痛みの程度については「一番痛い時を10とすると、今は6〜7位」である旨述べた。

キ 原告X1の足首の痛みの訴えはその後も強く、夕食時に鎮痛薬であるロキソプロフェン等を服用した30分後も、ナースコールがあり、頻回の痛みを訴えることから、本件病院の看護師は、午後7時45分ころより、不穏時と薬として指示されていたリントン（ハロペリドール）を滴下した。

また、同日午後8時ころには、原告X1より、膝裏にシーネが当たっているとの訴えがあったことから、看護師が、シーネを固定する包帯の巻き直しを行った。

原告X1は、同日午後9時30分ころ入眠した。

ク 原告X1に対しては、翌12日午前中、血液検査が行われたが、その結果、筋肉の破壊等によって産出されるクレアチンキナーゼ（CK）値が、2万2321と異常高値（標準値18〜145）を示していた。A医師は、この血液検査の報告を受け、同日午後4時に原告X1の診察を行い、右の下肢について自動運動が不能であること、腫れがかなりあり、ティネル徴候があること、右腓骨神経反応がないことを確認し、メチコバール、デカロン（ステロイド剤）、パルクス（血流改善薬）の投与及び低周波治療を開始した。

ケ 原告X1は、同月15日より、本件病院においてリハビリテーションを開始した。痛みのコントロールのために、硬膜外注射、鎮痛剤の内服、ボルタレン座薬の使用を継続し、同年8月30日まで本件病院に入院した。

退院時には、原告X1は、装具使用下で独歩可、右足首関節の背屈は可能であるが、関節の拘縮があることから、筋力強化が必要とされる状態であった。

た。

## 2 争点に対する判断

### (1) コンパートメント症候群の診断義務違反1について

原告らは、原告X1が、本件手術の翌日の午前6時ころには右足の知覚のないことを訴え、同日午前10時ころには右足首の激痛を訴えたことから、本件病院の医師らにおいて、コンパートメント症候群の発症を疑うことが可能であり、必要な検査及び治療を行うべきであったと主張する。

これに対し、被告は、本件手術及びその後の本件シーネ固定により原告X1がコンパートメント症候群を発症したことは認めないこと、本件手術が膝に対する手術であり下腿部には何らの侵襲も加えていないこと、手術後の固定は手術部位に生じる術後腫脹を考慮に入れてシーネによる固定を行ったことから、本件手術の翌日である平成22年3月11日午前10時の時点ではコンパートメント症候群の発症は予見できなかったと主張する。そして、膝の手術やシーネによる固定によって下腿にコンパートメント症候群が発症することを指摘する医学文献が存在しないという文献の検索結果を証拠(乙B2)として提出し、また、A医師も、シーネによる固定とは異なるように患部に圧迫を加えるものではないことや、ギプスによる固定とは異なり、足が腫脹した場合でも庄の逃げ場があることから安全性が高い旨供述し(証人A)、シーネによる固定がギプスによる固定よりも安全であることを指摘する文献(甲B5)もある。

しかし、シーネによる固定がギプスによる固定に比べれば、コンパートメント症候群の発症の可能性が低いとしても、前記1(1)イで認定したように、本件では、シーネを患部に固定する際に包帯を用いることから、シーネ固定部位の圧迫が生じ得るものであるところ、文献上(甲B3、乙B1)もコンパートメント症候群の発症原因として包帯による外固定が挙げられていることや、コンパートメント症候群が包帯などの圧迫による筋肉の浮腫等でも発症することがあり、本件でもコンパートメント症候群発症の可能性を予測することができたと思われるとの整形外科医の指摘もあること(甲B7)、そして、A医師自身の症状の原因が、コンパートメント症候群であるとはしつつも、原告X1の症状の原因が、コンパートメント症候群である可能性を当時疑っていたと供述していることからすると、本件手術後の固定が、シーネによる固定であるからといって、コンパートメント症候群を発症することに予見可能性がなかったとはいえない。

そして、前記1(2)ウ及びエで認定した本件の診療経過によれば、平成22年3月11日午前6時の時点で、原告X1は、右足の感覚が全然ない旨訴え、看護師によって知覚鈍麻及びしびれが観察され、この点について報告を受けたB医師が、同日午前10時ころに診察を行った際には、原告X1の右下肢の動きが悪く、足首の痛み、足背の腫脹が認められ、足首より先の知覚消失、右足の拳上及び背屈運動が行えない状態であったところ、これらはコンパートメント症候群において典型的とされる臨床症状(前記1(1)ア(ウ))

と整合するものである上、原告X1から、右足の包帯が締め付けられて痛い旨の訴えがあり、腫脹が見られたことからB医師がシーネを固定する包帯の巻き直しを行っていることからすると、同日10時ころには、同医師を含む本件病院の医師らには、本件手術後の右足腫脹及び本件シーネ固定の際に巻いた包帯による圧迫によって、原告X1が、右下肢にコンパートメント症候群を発症していたことが、認識可能であったと考えられる。

被告は、上記時点でのコンパートメント症候群の診断が困難であった根拠として、前記イで検討した本件がシーネ固定であったという点の他、①原告X1が訴えた痛みについてはメンタル面での影響も考えられたこと、②知覚消失や運動麻痺については、硬膜外麻酔による影響が考えられたことを挙げる。

しかし、本件手術後に原告X1が病室に戻った後に、麻酔の影響のないはずの肩について不随意運動を訴えたという事情があるにせよ(前記1(2)イ)、原告X1が通常の患者に比して痛みを感じやすいといえるような事情は認められず、また、メンタル面での影響があるとしても、手術直後の方がより大きいこと(証人A)からすると、3月11日午前10時ころより見られた原告X1の右足の痛みについてメンタル面での影響によるものと考えることに合理性があるとはいえない。

また、上記②についてみれば、3月10日の夕方から夜にかけて原告X1に見られた両下肢ないしは両足底のしびれの原因については硬膜外麻酔による影響であると考へ得るにせよ、3月11日午前6時の時点の知覚消失やその後に見られた運動麻痺は、前日に見られたしびれとは異なるものであり、また部位も前日は両足であるのに対し、3月11日は、右足のみに見られたことからすると、硬膜外麻酔の影響が前日から継続していることが必ずしも合理的であるとはいえない。さらに、本件で使用されていた硬膜外麻酔は、麻酔の効果が無くなるまで6〜7時間を要する(証人A)ところ、仮に、コンパートメント症候群であるとした場合には、早期(6時間以内)の処置を行わなければ阻血による組織壊死が生じ、予後が不良となること(前記1(1)ア(エ))からすると、硬膜外麻酔による影響を疑ったとしても、コンパートメント症候群の発症も疑われる以上、これを念頭に置いた検査・処置も行うべきであった。なお、A医師は、硬膜外麻酔を中止した後、6〜7時間が経たないうち処置を開始する予定であった旨の供述をするが(証人A)、本件病院の医師らは、同日午前10時30分以降、看護師に対して、鎮痛薬の投与等を指示した他は、医師による診察は行っておらず(前記1(2)オ)、経過観察としても不十分であったというべきである。

以上からすると、本件病院の医師らは、平成22年3月11日午前10時過ぎの時点において、原告X1についてコンパートメント症候群の発症を疑い、シーネを固定する包帯の巻き直しによっては改善が見られないことが確認された時点で、確定診断をするため、区画内庄の測定を行うか、同測定は、

18ゲージの太い針を4カ所の筋肉に刺して行うため、原告X1に一層の肉体的苦痛を与えてしまうことを考慮する(A医師)としても、少なくとも、MR1検査を行い(A医師は、尋問において、MR1画像よりも臨床症状を重視する立場を表明しているが、そうであれば、最低限、自らあるいは他の医師において、原告X1の臨床症状について慎重な経過観察を行い)、コンパートメント症候群の疑いが強まった時点で、すみやかに内圧測定を行うべき義務があったといえるべきであり、本件病院の医師らには、これを怠った点に注意義務違反が認められる。

#### (ア) 因果関係について

被告は、平成22年3月11日午前6時の時点で、原告X1のコンパートメント症候群は相当程度進行しており、午前10時ころには神経麻痺は完成しており、コンパートメント症候群による右下腿筋の線維性拘縮及び右足首の神経麻痺等の発生は不可避であったと主張する。

イ そして、原告X1のコンパートメント症候群の発症時期について、A医師は、同月10日の午後10時の時点で、足の指の動きがあったことから、同日午後10時前後から翌11日午前6時前後までの間であると推測する(証人A)。

前記1(2)ウで認定したように、原告X1には、11日午前6時ころに巡回の看護師に起こされた際に、右足の感覚が全然ない旨訴え、知覚鈍麻及びしびれが観察されているところ、コンパートメント症候群の臨床症状として、知覚異常、運動麻痺が挙げられていること(前記1(1)ア(ウ))からすると、原告X1のコンパートメント症候群は、11日午前6時以前にすでに発症していたと考えられる。そして、同月10日午後10時の時点では、原告X1の右足に知覚異常や運動麻痺等が認められていないことや、同日午後10時から翌11日午前6時までの間について、コンパートメント症候群の発症時期を特定するに足りる事情は証拠上認めれないことからすると、本件における、原告X1のコンパートメント症候群の発症時期は、A医師が供述するように、3月10日午後10時前後から翌11日午前6時前後までの間と認定できる。

ウ 以上を前提に、本件病院の医師らの注意義務違反がなかったとした場合に、原告X1に線維性拘縮及び右足首の神経麻痺等の症状が生じることがなく、原告X1が本件入院治療を受けることはなかったかを検討する。

(ア) 前述したとおり、本件病院の医師らは、平成22年3月11日午前10時過ぎの時点において、原告X1についてコンパートメント症候群の発症を疑い、シーネを固定する包帯の巻き直しによっては改善が見られないことが確認された時点で区画内圧の測定等の措置をとるべきであったが、仮に本件病院の医師らが、同日午前10時過ぎから間もない時期に区画内圧の測定の準備(原告X1に対する状況の説明と検査方法等の説明を含む。)に入り、その測定結果を踏まえて、主治医であるA医師を交えてコンパートメント症候群の確定診断を行い、手術の手配をして、筋膜切開等の処置

を行ったとしても(同処置がされたであろう時刻は証拠上認定できないが、早くとも午前11時ないし午後0時ころにはなつたと考えられる。なお、内圧測定以前にMR1検査を行ったり、慎重な経過観察をすることを選択した場合は、上記処置の時期はさらに遅くなる。)、前記イで認定した、原告X1のコンパートメント症候群の発症時期からすると、5、6時間ないし13、4時間が経過していたこととなる。

(イ) そして、コンパートメント症候群については、阻血から6時間以内に処置を行えば、回復は良好であるが、阻血状態が8ないし12時間以上続いた場合は、神経障害、筋壊死による麻痺と拘縮が生じ予後は不良とされているところ(前記1(1)ア(エ)、なお、甲B1は予後不良となるまでの時間について24時間とするが、同文献は平成4年の発刊であるところ、その後の改訂版〔甲B3、平成22年発刊〕では、12時間とされていることから、予後についての甲B1の記載は採用できない。)、同日午前10時から間もない時期に本件病院の医師らが、内圧測定等を行い、その測定結果を踏まえて筋膜切開を行ったとしても、その時点では、回復が良好とされる阻血から6時間以内という時間的限界を超えていた可能性が相当に高く、また、不可逆的変化が生じ得るとされる阻血から8ないし12時間経過後であつて、本件入院治療と同程度の入院治療が必要となつた可能性も相当程度ある。

エ 以上からすると、本件病院の医師らに前記(1)の注意義務違反がなければ、原告X1に線維性拘縮及び右足首の神経麻痺等の症状が生じることがなく原告X1が本件入院治療を受けることがなかつたことに、高度の蓋然性があるといふことはできず、本件病院の医師らの上記注意義務違反と原告に生じた結果との間に因果関係を認めることはできない。

#### 第4 結論

以上のとおり、原告らの請求はいずれも理由がないから、これらをいづれも棄却することとし、主文のとおり判決する。

東京地方裁判所民事第35部

裁判長裁判官 廣谷 章雄

裁判官 手嶋あさみ

裁判官 水野 峻志

平成26年2月26日判決言渡 同日原本領収 裁判所書記官 奥木英行  
平成24年(ホ)第7143号 損害賠償請求控訴事件 (原審・東京地方裁判所  
平成22年(ワ)第46609号)  
口頭弁論終結日 平成25年12月25日

判 決

控 訴 人	控 訴 人	控 訴 人	控 訴 人	控 訴 人
上記訴訟代理人弁護士	直 場	樹 望	B	C
被 控 訴 人	谷 馬	小 中	行 平	綾 倫
代 表 者 代 理 事	小 町	西 藤	真 亮	唯
上記訴訟代理人弁護士	山 本	小 山	谷 本	

主 文

- 1 原判決中控訴人敗訴部分を取り消す。
- 2 被控訴人は、控訴人に対し、350万2013円及びこれに対する平成22年3月11日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 3 その余の控訴人の当審における拡張請求を棄却する。
- 4 訴訟費用は、第1、2審を通じて、これを8分し、その1を控訴人の負担とし、その余を被控訴人の負担とする。
- 5 この判決は、主文2項に限り仮に執行することができる。

事 実 及 び 理 由

第1 控訴の趣旨

- 1 原判決中控訴人敗訴部分を取り消す。
- 2 被控訴人は、控訴人に対し、408万円及びこれに対する平成22年3月11日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

(控訴人は、当審において、前記2判示のように請求を拡張した。)

第2 事案の概要

- 1 控訴人は、平成22年3月10日、被控訴人の設置運営する病院(以下「本件病院」という。)において右脛骨粗面移動術及び右膝蓋骨内側支帯縫縮術(以下「本件手術」という。)を受けた後、コンパートメント症候群を発症して、同年8月30日まで入院治療を受けた。

本件は、控訴人、一番相原告D(以下「一番原告D」という。)及び一番相原告E(以下「一番原告E」といい、一番原告Dと併せて「一番原告」という。)が、同年3月11日の時点で本件病院の医師らに控訴人のコンパ

ートメント症候群に対する緊急手術等に対する緊急手術等の処置を怠った注意義務違反があり、そのために上記注意義務違反がなければ必要のなかった入院治療を要することとなり、控訴人が230万円相当の精神的損害(ただし、後遺症によるものを除く。)及び弁護士費用相当額35万4850円を、一番原告Dが休業損害20万円及び付添看護費9万9000円の損害を、一番被告Eが休業損害9万9000円の損害をそれぞれ被った旨を主張して、被控訴人に対し、控訴人においては、債務不履行又は不法行為に基づく損害賠償として、上記慰謝料及び弁護士費用相当額合計26万54850円及びこれに対する上記退院の日の翌日である同年8月31日から支払済みまで民法所定年5分の割合による遅延損害金の支払を、一番原告Dにおいては、不法行為に基づく損害賠償として、上記休業損害及び付添看護費の合計29万9000円及びその遅延損害金の支払を、一番原告Eにおいては、不法行為に基づく損害賠償として、上記休業損害9万9000円及びその遅延損害金の支払を、それぞれ求める事案である。

原審は、控訴人及び一番原告らの各請求をいずれも棄却した。控訴人が控訴し、入院雑費21万3000円、入院付添費21万4500円、付添交通費31万4477円、休業損害の一部(子どもの監護費用)8万7013円、入院慰謝料20万2000円、これらの請求のための弁護士費用相当額37万1099円の合計40万82089円の損害を被ったと主張するとともに、遅延損害金の起算日を平成22年8月31日から同年3月11日に変更して、前記第1の2判示のように請求を拡張した。

なお、控訴人の請求(当審における拡張部分を含む。)は、上記各損害以外の損害を請求の対象としておらず、明示の1項請求である。

また、一番原告らも控訴人と共に控訴したが、これを取り下げた。前提事実、争点及びこれに対する当事者の主張は、当審における当事者の主張を踏まえ、次のとおり原判決を補正するほかは、原判決の「事実及び理由」中「第2 事案の概要」1、2に記載のとおりであるから、これを引用する。

(原判決の補正)

- (1) 原判決2頁20行目の「原告の」を「控訴人の」と改める。
- (2) ア 同3頁7行目「原告らの主張」を「控訴人の主張」と改める。  
イ 同3頁11・12行目の「本件病院の医師らは」を「本件病院の看護師らは、同日午前6時ごろの時点で、コンパートメント症候群の可能性を疑うことが可能であり、本件病院の医師らは、上記看護師らからそのような報告を受ければその時点で、上記看護師らからそのような報告を受けなくても」と改める。
- ウ 同3頁14行目の「本件病院の医師らは」を「本件病院の看護師らは、同日午前6時の時点で、医師に控訴人の病状を報告し、患部の牽上、シーネ及び包帯の除去等の処置を行うとともに、臨床定状に注意して十分な経過観察を行うべきであったのであり、本件病院の医師らは、上記看護師らからその

ような報告を受けられその時点で、そのような報告を受けなくても同日午前10時ごろまでの時点で」と改める。

エ 同4頁1行目の「困難であり、」の次に「数時間後に病棟回診が確実に行われる状況下において、本件病院の看護師らが、直ちに控訴人の病状を上申しなくとも、また、」を加える。

(3) 同4頁4行目の「原告らの主張」を「控訴人の主張」と改める。

(4) ア 同5頁3行目の「原告らの主張」を「控訴人の主張」と改める。

イ 同5頁4行目の「原告Aは」「ア 控訴人は」と、同頁5・6行目の「152日間の入院治療（以下「本件入院治療」という。）を」「平成22年8月30日までの入院治療」と、同頁7行目の「これらの結果は」を「控訴人は、同筋膜切開手術から1か月である同年4月10日ないし11日には退院できたのであるから、同月11日から同年8月30日までの142日間の入院治療（以下「本件入院治療」という。）を要するという結果は」とそれぞれ改める。

ウ 同5頁7行目末尾の次に改行の上、以下のとおり加える。

「イ 控訴人のコンパームント症候群の発症の原因は、本件手術後身体の動きなど何らかのきっかけで、本件手術において脛骨粗面を固定したスクリュエーの先端が血管を傷付け、区画内圧が上昇したものと認められ、本件にて内側から圧力がかかり、区画内圧が上昇したものと認められ、本件において、その進行は通常のコンパームント症候群よりも遅かったものであって、予後が良好である時間的限界は通常よりも長かった。

ウ 控訴人において、阻血徴候が現れたのは、平成22年3月11日午前6時ころであり、同日午前10時ころの段階では、まだ不可逆的な変化は生じておらず、その時点で、直ちにMRI検査を行い、そこから確定診断をして、緊急手術により筋膜切開等の措置を行えば、現在のような後遺症を残すことなく回復できた可能性が極めて高い。

エ コンパームント症候群において、臨床経験する症例のほとんどは不完全な虚血状態であるところ、控訴人のコンパームント症候群も不完全な虚血状態であったのであるから、阻血徴候が生じた後12時間以内に筋膜切開手術を行えば予後が良かったものと認められる。

また、海外の文献では、発症後25ないし30時間以内に筋膜切開を行った場合、予後は良好である旨の記載があることからすれば、阻血徴候が生じた後12時間経過しても筋膜切開手術を行えば、行わないよりもはるかに予後が良かったことが合理的に推認できる。」

同5頁9行目の「原告Aが」「ア 控訴人が」と改める。

同5頁12行目末尾の次に改行の上、以下のとおり加える。

「イ 控訴人は、控訴人のコンパームント症候群の発症の原因が、本件手術後身体の動きなど何らかのきっかけで、本件手術において脛骨粗面を固定したスクリュエーの先端が血管を傷付け、血管損傷によって出血し、出血によって内側から圧力がかかり、区画内圧が上昇したものと主張す

るが、平成22年3月24日撮影のMRI検査において、控訴人の右脛に血腫やスクリュエーの突出が認められない上、具体的事実関係に基づいた指摘がないことからすれば、控訴人の上記主張に理由のないことは明白である。なお、仮に控訴人の上記主張のとおりであれば、控訴人のコンパームント症候群の発症時期は被控訴人主張の発症時期よりも早くなるはずである。

ウ コンパームント症候群の発症（阻血徴候の発生）から運動神経麻痺の症状現までに2ないし4時間を要するところ、控訴人は、平成22年3月11日午前6時ころに運動神経麻痺にまで至っていたこと、コンパームント症候群は、その発症後8ないし12時間を経た後には不可逆的とされることからすれば、同日午前10時の時点でコンパームント症候群の可能性を念頭に何らかの処置を開始していたとしても予後は不良であったというべきである。」

(5) ア 同5頁14行目の「原告らの主張」を「控訴人の主張」と改める。

イ 同5頁17行目の「原告ら各自に」から同6頁10行目末尾までを以下のとおり改める。

「控訴人に生じた損害は以下のとおり、合計408万2089円であり、不法行為又は債務不履行に基づく損害賠償として請求する。

ア 入院慰謝料 208万2000円

控訴人が本件入院治療を余儀なくされたことによる精神的苦痛は上記金額を下らない。

イ 入院雑費 21万3000円

ウ 入院付添費 21万4500円

一番原告Dは合計33日間、仕事を休んで付き添い、身の回りの世話などを行ったが、控訴人の心身の状況、病状に照らせば、心身の回復のために必要不可欠なものであった。

6500円/回×33回=21万4500円

エ 付添交通費 31万4477円

(ア) ガソリン代 14万5530円

(イ) 高速道路利用料 合計14万5530円

オ 休業損害の一部（子どもの監護費用） 8万7013円

控訴人には、本件病院に入院した当時、小学2年生と1歳の2人の子どもがおり、主として控訴人が養育・監護していたが、控訴人の入院により、これができなくなり、一番原告Eにその養育・監護を依頼することとなった。なお、一番原告Eは年取約228万円の給与所得者であった。

228万円×142/365≒88万7013円（1円未満切捨て）

カ 上記アないしオの請求のための弁護士費用相当額 37万1099円

(被控訴人の主張)

ア 入院感謝料、入院雑費について

本件は、平成22年3月11日午前6時から同11日午前6時ころにはコンパトメント症候群が相当に進行していたケースであり、1か月もあれば開創及び退院できる症例と異なり、同年4月11日に退院できたとは認められない。  
イ 入院付添費及び付添交通費について

本件病院は、看護士による完全看護体制が確立しており、また、医師らの家族看護の指示はなく、その病状に照らしても、一番原告Dによる付添看護の必要はないから、入院付添費及び付添交通費は損害にならない。

ウ 休業損害の一部(子どもの監護費用)及び弁護士費用相当額について争う。

第3 当裁判所の判断

1 当裁判所は、当審における請求の拡張後の控訴人の請求のうち、350万2013円及びこれに対する不法行為の日である平成22年3月11日から支払済みまで民法所定年5分の割合による遅延損害金の支払を求める限度で理由があるからその限度で認容し、その余は理由がないから棄却すべきものと判断する。その理由は、次のとおり原判決を補正するほかは、原判決の「事実及び理由」中「第3 当裁判所の判断」に記載のとおりであるから、これを引用する。

(原判決の補正)

(1)ア 原判決7頁6行目末尾の次に「そして、コンパトメント症候群においては、運動神経麻痺や筋力低下が生じるまで、阻血徴候が生じてから2ないし4時間を要する(甲B8)。」を加える。

イ 同7頁17・18行目の「阻血状態が」から同頁19行目の「神経障害」までを「完全な虚血状態が8時間以上続いた場合や不完全な虚血状態が12時間を超えて続いた場合は、神経障害」と改める。

ウ 同7頁13行目の「6～8時間」を「一定時間」と、同頁19・20行目の「不良である」を「不良であるとするとする文献があるが、これらが不完全虚血の場合を含むか否かは明らかではない。」とそれぞれ改め、同頁22行目末尾の次に改行の上、以下のとおり加える。

「そして、随床に発生するコンパトメント症候群の症例のほとんどが不完全な虚血状態であり(甲B17)、不完全虚血の場合、身体所見の発現から12時間以内に筋膜切開手術が施行された22肢中、15肢(68パーセント)の症例において完全な機能回復を認めたが、12時間を超えて筋膜切開手術が施行された24肢中、機能回復した症例は2肢(8パーセント)のみであった旨の報告(甲B17、甲B21の1、2)、身体所見の発現から10時間以内に筋膜切開手術を施行した5例については後遺障害が残らなかったが、14時間以上経過後に筋膜切開手術を施行した5例については後遺障害が残った旨の報告(甲B18の1、2)があり、大阪

府立泉州救命救急センターにおけるコンパトメント症候群の症例調査では、退院時の運動機能が正常だった12例における、身体所見の発現から筋膜切開手術までの時間は4時間ないし32時間、退院時の運動機能に障害が残存した16例における、身体所見の発現から筋膜切開手術までの時間は4時間ないし32時間という調査結果のあること(甲B19)が認められる。」

エ 同8頁11行目末尾の次に「本件手術においては、脛骨粗面を移動させた後、スクリューで固定する処置が行われた。」を加える。

(2)ア 同12頁3行目の「供述していることからすると」を「証人尋問(原審)において、供述し、その陳述書(乙A5)中には、控訴人のコンパトメント症候群の原因としては、消去法的にシーネの固定しか考えられない旨の記載があることに加え、被控訴人が、本件手術及びその後の本件シーネ固定により控訴人がコンパトメント症候群を発症したこと(2)を認めていること及び前記1判示の事実及び証拠を総合すれば、控訴人のコンパトメント症候群の原因は、本件手術後の本件シーネ固定であったと認められ、また」と改める。

イ 同13頁15行目の「早期(6時間以内)」を「一定の時間内」と改める。

ウ 同14頁2行目の「確認された時点で」を「確認され、ボルタレンを挿入しても、鎮痛効果が十分得られないことを確認し、ペンタジンを点滴投与した同日午前11時10分の時点で」と改める。

エ 同14頁26行目・同15頁1行目の「同日午後10時」から同15頁5行目末尾までを「コンパトメント症候群においては運動神経麻痺や筋力低下が生じるまで阻血徴候から2ないし4時間を要することは前記1(1)ア(ウ)判示のとおりであること、控訴人の同日午前6時ころの症状が、右足の知覚鈍麻及びびびれが認められたが、創通は自製内であったことは前記1(2)ウ判示のとおりであること、その運動神経麻痺が発現していたとまでは認められないこと、控訴人の同日午前10時ころの症状が、右下肢の動きが悪く、右足の挙上及び背屈が行えない状態であったことは前記1(2)エ判示のとおりであること、右下肢が全く動かなくなったわけではないから、その運動神経麻痺は完成していないもの、これが発現すると共に筋力低下が生じていたと認められること並びに前記1(1)判示の事実及び証拠を総合すると、控訴人のコンパトメント症候群について、阻血徴候の発生時期は、同月11日午前2時から同日午前4時までの間であると認められ、F医師の前記供述もこれを左右するに足りるものではなく、他にこれを覆すに足りる証拠はないのである。」と改める。

オ 同15頁12行目の「確認された時点で」を「確認され、ボルタレンが挿入されても、その鎮痛効果が十分得られないことを確認し、ペンタジンを点滴投与した午前11時10分の時点で」と改める。

カ 同15頁13行目の「同日午前10時過ぎ」を「包帯の巻き直しによって

は改善が見られないことが確認され、ボルタレンが挿入されたとしても、その鎮痛効果が十分得られないことを確認し、ペンタジンを点滴投与した同日午前11時10分」と改める。

同15頁17行目の「行ったとしても」から同16頁15行目末尾までを以下のとおり改める。

「行うとした場合には、甲B第14号証に加えて、その時間帯が屋間であること、コンパートメント症候群における筋膜切開手術の緊急性、本件病院が、本件手術を施行し、その後の控訴人の入院リハビリ治療を実施するに足りる医療体制を有していたことは、前記第2の1判示のとおりであり、完全看護であったことは、後記(3)カ(イ)判示のとおりであること、前記1(2)判示の控訴人に対する医療行為の内容及び証拠(乙A1, 2)を総合すれば、本件病院において、同日午前11時10分から遅くとも1時間程度経過した時点で筋膜切開手術を施行できたものと認められ、この認定を左右するに足りる証拠はない。

そして、控訴人のコンパートメント症候群について、阻血徴候の発生時期が同日午前2時から同日午前4時までの間であると認められることは前記イ判示のとおりであるから、控訴人の阻血徴候の発生時から概ね10時間以内、遅くとも12時間以内には筋膜切開手術を施行することができたものと認められるのである。

(イ) コンパートメント症候群については、完全な虚血状態が8時間以上続いた場合や不完全な虚血状態が12時間を超えて続いた場合は、神経障害、筋壊死による麻痺と拘縮が生じ予後は不良とされているが、不完全虚血の場合、身体所見の発現から10時間以内には筋膜切開手術を施行した5例については後遺障害が残らなかったという報告、身体所見の発現から12時間以内には筋膜切開手術が施行された22肢中、15肢(68パーセント)の症例において完全な機能回復を認めた旨の報告のあることは前記1(1)ア(エ)判示のとおりである。

そして、臨床で発生するコンパートメント症候群の症例のほとんどが不完全な虚血状態であることは前記1(1)ア(エ)判示のとおりであること、シーネによる固定がギプスによるものに比べれば、コンパートメント症候群の発症の可能性が低いこと、本件手術終了後の本件シーネの固定はF医師が行ったところ、同医師は約7000例の膝の手術を施行したが、その症例中には下肢部分にコンパートメント症候群を発生させたものがなかったことは前記1(2)エ判示のとおりであって、このような臨床経験豊富な同医師が臨床で発生させたことが極めて少ない完全虚血まで発症させようならシーネの固定方法をとったことをうかがわせる事情があるとは認められないこと及び前記1判示の証拠を総合すると、控訴人のコンパートメント症候群における阻血状態が、完全な虚血状態であると認められず、不完全な虚血状態であったものと認められ、これを左右するに足りる証拠がない。そして、同日午前

11時10分から間もない時期に本件病院の医師らが、内圧測定等を行い、その測定結果を踏まえて、同日午前11時10分から遅くとも1時間程度経過した時点で筋膜切開手術を施行してきたものと認められることは、前記(カ)判示のとおりであって、その時点では阻血徴候の発生から概ね10時間以内であり、遅くとも12時間は経過していないのである。

以上によれば、本件病院の医師らにおいて控訴人に対し筋膜切開手術を行うことが可能であった時点は、予後が良好とされる時間的限界の範囲内であったものと認められ、この認定を覆すに足りる証拠はないのである。

そして、甲B第14号証、第17号証、第18号証の1, 2, 第21号証の1, 2, 前記1(1)判示の事実及び証拠並びに弁論の全趣旨を総合すれば、控訴人に対する筋膜切開手術が、コンパートメント症候群において予後が良好とされる時間的限界の範囲内で行われた場合、その筋膜切開手術が行われるべき日の1か月後である同年4月10日には控訴人が退院できたものと推認され、これを覆すに足りる証拠はない。

以上によれば、本件病院の医師らに前記(1)判示の注意義務違反がなされたものと認められ、本件病院の医師らの前記(1)判示の注意義務違反と控訴人に生じた結果である本件入院治療との間に相当因果関係のあることが認められる。

オ(ア) なお、控訴人は、控訴人のコンパートメント症候群の発症の原因は、本件手術後身体の動きなど何らかのきっかけで、本件手術において脛骨粗面を固定したスクリーナーの先端が血管を傷付け、血管損傷によって出血し、出血によって内側から圧力がかかり、区画内圧が上昇したものと認められ、本件においては、その進行速度が通常のコンプパートメント症候群よりも遅く、コンパートメント症候群において予後が良好とされる時間的限界が前記1(1)ア(エ)判示の期間よりも良かったと主張する。

そして、本件手術においては、脛骨粗面を移動させた後、スクリーナーで固定する処置が行われたことは前記1(2)ア判示のとおりであり、医師G作成の医学意見書(甲B9)には、本件におけるコンパートメント症候群の発症機序としては、術後、何らかのきっかけで、下腿の深部方コンパートメントにおいて血管損傷が生じ、出血によって区画内圧が上昇したものと考えられる旨の記載がある。

(イ) しかし、証拠(乙A3)及び弁論の全趣旨によれば、同年3月24日に実施されたMRI検査において、下腿に血腫が存在したことやスクリーナーの突出を確認することができないことが認められる。そして、同日11時の時点でコンパートメント症候群を発症させると

うな血腫が生じたにもかかわらず、2週間程度で吸収、消失したものであると認め、十分な証拠はない。

前記(ア)判示の医学意見書に記載された意見は、控訴人のコンパートメント症候群の原因が本件シーネ固定でないことを前提とするものである上、控訴人を直接診察したF医師の陳述書(乙A5)中には、控訴人のコンパートメント症候群の原因としては、消去法的にシーネの固定しか考えられない旨の記載があるなど前記(1)ウ判示の各点を併せ考慮すると、前記(ア)判示の控訴人の主張、事実及び証拠によっても、控訴人のコンパートメント症候群の発症の原因が、本件手術後の本件シーネ固定であるとの前記(1)ウ判示の認定判断を左右するに足りず、控訴人の主張は前提を欠き、採用することができない。

### (3) 損害について

ア 本件病院の医師らの前記(1)判示の注意義務違反と相当因果関係のある本件入院治療における入院期間が平成22年4月11日から同年8月30日までの142日間であることは前記(2)判示のとおりであり、前記(2)判示の証拠及び弁論の趣旨によれば、入院雑費は1日1500円を下回らないものと認められ、これを覆すに足りる証拠はない。したがって、本件病院の医師らの前記(1)判示の注意義務違反との相当因果関係のある入院雑費祖当額の損害は21万3000円(1500円/日×142日)であると認められる。

イ 証拠(甲C1ないし4、8、9、乙A1、2)及び弁論の趣旨によれば、控訴人には、本件病院に入院した当時、小学2年生と1歳の2人の子がおり、本件入院治療の期間、子の監護を含む家事労働をすることができなかったこと、一審原告Eが、同年3月31日に退職して、控訴人の依頼に基づき本件入院治療の期間における子らの監護を行ったこと、平成21年における一審原告Eの給与所得が名目額で227万8805円であることが認められ、これらに加え、平成22年度の女性学歴計全年齢平均年収が345万9400円(1日当たり9477.8円)であることも総合すると、控訴人の1日当たりの休業損害相当額は6246.57円(年額228万円)を下回るものではないことが認められ、これを覆すに足りる証拠はない。

したがって、本件病院の医師らの前記(1)判示の注意義務違反と相当因果関係のある控訴人の休業損害は8万7013円(6246.57円/日×142日)を下回るものではないと認められる。

ウ 前記(2)判示の本件入院治療における入院日数など本件に顕れた全事情を総合すると、本件入院治療により、控訴人が被った精神的損害を金銭に換算すると、後遺障害による部分を除いても、208万2000円を下回るものではないことが認められる。

エ 前記(ア)判示の損害額、本件事案の内容及び難易等を総合すると、本件病院の医師らの前記注意義務違反との相当因果関係のある弁護

士費用は32万円であると認められる。

オ 以上によれば、本件病院の医師らの前記注意義務違反との相当因果関係のある控訴人の損害は合計35万2013円であると認められる。

カ(ア) これに対し、控訴人は、入院付添費21万4500円及び付添交通費31万4477円も本件病院の医師らの前記注意義務違反との相当因果関係のある損害であると主張し、一審原告D作成の陳述書(甲C3)中には、それに沿うかのような記載がある。

(イ) しかし、証拠(乙A1、2)及び弁論の趣旨によれば、本件病院は完全看護であり、親族の付添いについては医師からの指示はなく、控訴人が同年4月2日に松葉杖や装具を用いた歩行訓練などのリハビリテーションを開始していることが認められるのである。

その上、前記(ア)判示の陳述書には、病院側との話し合いや控訴人を支えるために会社を休んだ旨の記載部分があるもの、上記判示の点を総合すると、上記記載部分のみでは、一審原告Dの上記休業が控訴人の本件入院治療から通常生じるものであったとは認めに足りない。

以上判示の各点に照らすと、前記(ア)判示の控訴人の主張及び証拠によっても、控訴人主張の入院付添費及び付添交通費が本件病院の医師らの前記(1)判示の注意義務違反との相当因果関係のある損害であると認められるに足りず、他にこれを認めるに足りる証拠はない。」

2 以上によれば、控訴人の原審における265万4850円及びこれに対する平成22年8月31日から支払済みまで年5分の割合による金員の支払請求は理由があるから全部認容すべきところ、原判決中これを棄却した部分は無当であるから、本件控訴は理由があり、控訴人の当審における拡張請求は、上記元本に対する不法行為の日である同年3月11日から同年8月30日まで民法所定年5分の割合による遅延損害金並びに85万7163円及びこれに対する同年3月11日から支払済みまで民法所定年5分の割合による遅延損害金の各支払を求めた限度で理由があるから認容し、その余は理由がなく棄却すべきであるから、原判決中控訴人敗訴部分を取り消し、控訴人の請求(当審における拡張請求を含む。)は350万2013円及びこれに対する平成22年3月11日から支払済みまで年5分の割合による金員の支払を求めた限度でこれを認容し、その余を棄却することとして、主文のとおり判決する。

東京高等裁判所第5民事部  
裁判長裁判官 大竹 たかし  
裁判官 山本 剛史  
裁判官 田中 寛明

# 症例報告

## 筋膜切開等の処置懈怠とコンパートメント症候群発症の因果関係が高裁で認められた事案

谷直樹(第二東京弁護士会)・馬場望(東京弁護士会)

東京高裁 平成24年(ホ)第7143号損害賠償請求控訴事件 平成26年2月26日判決  
(原審・東京地裁 平成22年(ワ)第46609号)  
第2訴訟・東京地裁 平成28年(ワ)第1571号(和解)

【患者】女性

【医療機関】公的医療機関

### ■事案の概要

控訴人が、被控訴人の設置運営する病院(以下「本件病院」という。)において右脛骨粗面移動術及び右膝蓋骨内側支帯縫縮術(以下「本件手術」という。)を受けた後コンパートメント症候群を発症して同年8月30日まで入院治療を受けた事案です。

### ■地裁判決

東京地判平成24年10月11日(谷直樹HP)は、請求棄却判決。

平成22年3月11日午前10時過ぎの時点において、控訴人についてコンパートメント症候群の発症を疑い、シーネを固定する包帯の巻き直しによっては改善が見られないことが確認された時点で、確定診断をするため、区画内圧の測定を行うか、MRI検査を行い(MRI画像よりも臨床症状を重視するのであれば、最低限、慎重な経過観察を行い)、コンパートメント症候群の疑いが強まった時点で、すみやかに内圧測定を行うべき注意義務があったと認定しました。

コンパートメント症候群については、阻血から6時間以内に処置を行えば、回復は良好であるが、阻血状態が8ないし12時間以上

続いた場合は、神経障害、筋壊死による麻痺と拘縮が生じ予後は不良であるとされているところ、本件病院の医師らが、同日午前10時過ぎから間もない時期に区画内圧の測定等を行い、その測定結果を踏まえて筋膜切開を行ったとしても、その時点では、回復が良好とされる阻血から6時間以内という時間的限界を超えていた可能性が相当に高く、また不可逆的变化が生じうるとされる阻血から8ないし12時間経過後であって、本件入院治療と同程度の入院治療が必要となった可能性も相当程度あるとして、上記注意義務違反と結果との間の因果関係を否定しました。

### ■高裁での立証

弁護士谷直樹と弁護士馬場望が、控訴審から受任し、2医師の意見書3通、不完全虚血の場合、身体所見の発現から10時間以内には筋膜切開手術を施行した5例については後遺障害が残らなかったという報告、身体所見の発現から12時間以内には筋膜切開手術が施行された22例中、15例(68パーセント)の症例において完全な機能回復を認めた旨の報告を含め医学文献14点等を提出しました。

### ■高裁判決

東京高判平成26年2月26日(谷直樹HP)

は、注意義務について「ポルタレンを挿入し、鎮痛効果が十分得られなかったことを確認し、ペンタジンを点滴投与した午前11時10分の時点で」を加算しました。

また、次のとおり注意義務違反と結果との因果関係を認めました。

10日午後10時の時点では知覚異常や運動麻痺等が認められていないこと、コンパートメント症候群においては運動神経麻痺や筋力低下が生じるまで阻血徴候から2ないし4時間を経ること、11日午前6時ごろの症状では運動神経麻痺が発現していったとまでは認められないこと、11日午前10時ごろの症状では運動神経麻痺は完成していかないものこれが発現するとともに筋力低下が生じていたと認められること等から、阻血徴候の発生時期は、3月11日午前2時から同日午前4時までの間と認定しました。

臨床で発生するコンパートメント症候群の症例のほとんどが不完全な虚血状態であること、シーネによる固定がギブスによるものよりも比較すればコンパートメント症候群の発生可能性が低く、主治医が臨床で発生することが極めて少ない完全虚血まで発症させるようなシーネの固定方法をとったことをうかがわせ

る事情があるとは認められないこと等から、控訴人のコンパートメント症候群における阻血状態は不完全な虚血状態であったと認められると認定しました。

本件病院の医師らは、同日午前11時10分から間もない時期に内圧測定等を行い、その測定結果を踏まえて、同日午前11時10分から遅くとも1時間程度経過した時点で筋膜切開手術を施行できたものと認められ、その時点では阻血徴候の発生から概ね10時間以内であり、遅くとも12時間は経過していないから、本件医師らにおいて控訴人に対し筋膜切開手術を行うことが可能であった時点は、医学文献から予後が良好とされる時間的限界の範囲内であったとして、上記注意義務違反と結果との間の因果関係(高度の蓋然性)を肯定しました。

### ■第2訴訟

高裁判決後に症状固定し、損害全額についての示談交渉を行いました。損害の評価に争いがあり、東京地裁に提訴し、ほぼ原告の主張にそった和解をしました。

(文責:谷直樹)

## 第21回 医療の安全に関する研究会 研究大会 医療事故調査と医療の安全を考える

【日時】 2016年12月11日(日) 9:55~17:10

【場所】 ウイングあいち 5階 小ホール2 (定員 200名)

名古屋市中村区名駅4-4-88 (JR名古屋駅桜通口から徒歩5分)

【参加費】 一般:2,000円 医療の安全に関する研究会会員:1,500円 学生:無料

【プログラム】 ○医療事故調査制度について

○あるべき医療事故調査制度を考えるー国土交通省における事故調査を踏まえて

○市民・医療従事者に期待されるもの

○医療被害者の活動と医療の安全

○医療事故調査が医療の安全に繋がっていくために何をすべきか

【お問い合わせ】 医療の安全に関する研究会 医療事故情報センター一気付

TEL:052-951-8931

FAX:052-951-3932

2017. 1. 28

第23回「担当弁護士に学ぶ医療過誤訴訟」

「再生不良性貧血の患者の症状悪化を看過して、サンディミュンの投与再開が遅れて死亡させた事例」の報告

現在ではガイドラインがあり、この時点を把握して

弁護士 佐藤 欣哉  
(山形県)

センター協会の意見を参考に、  
→勝つという目的のみ、受任。

1、過誤訴訟に対する私の取り組み方

2、本件の場合

センター協会の意見

提訴時の過失の中心 → 2002. 7に、副作用が出ていないのに、サンディミュンの投与を漸減・中止の方針を決定して、実行したこと。

3、被告の主張・立証資料を検討した結果

投与中止の過失主張を撤回し、投与中止後の経過観察で、明らかになった血小板減少により再発の時点で、サンディミュンの再投与をしなかった過失を中心的争点に設定。

4、被告病院側医師2名の尋問終了後、前記争点に関する鑑定申請、裁判所は、原告の主張を裏付ける専門医の意見があれば、採用を検討する姿勢を示した。

→ 金沢大学、中尾眞二教授の意見の提出

① 補充鑑定書は出すにせよ、  
審理が混乱するぞ。

果ては不利な意見者なので、①は慎重に再び鑑定を依頼するつもり

5、鑑定結果に対する補充鑑定の実施

→ この実施の是非について

6、一審判決敗訴の評価と高裁の審理経過

鑑定書に「しなげればよい」とか「おかしなところがある」とか「不明」とか

7、高裁逆転勝訴判決の教訓

自治体・県を相手とする。ゆえに①もそのうちには不利な方向  
↓  
是非をしておく必要がある

証拠調べをせず、有責前提、  
和解を提案

→ 5割の全額請求、②拒否

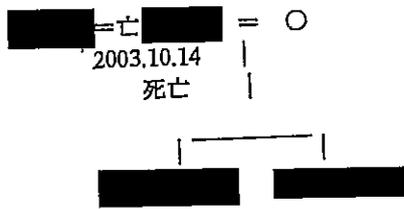
③ 追加鑑定書を提出

④ 過失を認めたら医療界は混乱するぞと出して、③を拒否した

医療現場の感覚は①の感覚  
は異なると

# A 経過と過失の主張

2011. 7. 19整理



初診日 194. 7. 4 再生不良性貧血の診断  
7/6~8/4 入院治療  
サンディミュンの投与開始・継続  
輸血なし

95. 6以降 98. 1. 23 2月~5月 6月12日 8月7日 02. 7. 26 8. 23 9. 20 10. 18 11. 15 12. 13

サンディミュン 100mg → 50mg  
経過観察  
同上貧血増悪、再び100mg  
200mgに増量  
サンディミュン漸減・中止の方針決定  
従前通り200mg投与  
150mg投与  
100mg投与  
50mg投与  
投与中止

03. 04. 04 サンディミュン再投与(200mg)  
04. 06 高熱、点滴  
04. 11 輸血(4年半ぶり)  
4/30~5/13 入院  
6/16~7/13 入院  
8/29~10/14 入院  
2003. 10. 14 死亡(肺炎)

## 《被告の過失》

第1

日付	投与量	ヘモグロビン	血小板	白血球
2002. 10. 18	100mg	10.9g/ul	17.3万/ul	4010/ul
11. 15	50	11.5	13.3万	3570
12. 13	0	11.1	15.1万	3310
2003. 01. 10	0	10.5	9.7万	3200
02. 21	0	10.3	2.9万	1940
3月	—	—	—	—
04. 04	0	2.9	0.5万	1250
「汎血球減少」の基準		11.0g以下	10万未満	4000未満

10万以下  
は正常

「1ヶ月毎に10%ずつ減量を試み、減量中に血球の減少が見られた場合には、直ちに増量をして維持量を決定すべき」(乙B3添付資料8の127頁)

11. 15時点で、「従前の200mgに戻すなど、投与維持量を決定すべき」
12. 13時点で、同上。
1. 10時点で、「サンディミュンの再投与あるいは輸血を実施すべき」
2. 21時点で、「同上」「経過観察すべきなのに、3月は来院すら指示せず」

「再生不良性貧血」の診断基準に「汎血球減少」がある。その「減少」の判断基準が上記数字(乙B3の添付資料2の52頁)

## 第2 「説明義務違反」

患者の自己決定権を尊重する観点から、「サンディミュン投与を継続した場合の危険性のみならず投与を中止した場合、特に、依存性なので再発の危険性とその場合にはサンディミュンの再投与の効果が不明であり、代替治療も功を奏しない場合があることの説明義務があるのに、説明していない。

## 第3 造血幹細胞移植の必要性が生じることを予測すべき。

そうすると、2002年7月から、遅くとも2003年1月10日までには造血幹細胞移植の適合者の確保に動くべき注意義務があった。

そうすれば、遅くとも2月中までにはその適合者が確保でき、その後速やかに移植が実施され、亡の救命ができたはず。

年月日(日時)	診療経過(入院状況・主訴・所見・診断)	証拠	原告の主張	被告の主張
H10.10.9	WBC8740, RBC214万 Hb7.8 Plt8.8万	ZA1 108頁, 117頁		
H10.11.16	輸血4単位施行。以後、輸血不要となる。	ZA1 120頁	サンディイムンが継続的に投与されていたため、再生不良性貧血が再度顕在化し、その後は輸血を受けることなく、軽快して推移していた。	再生不良性貧血は軽快していたものの、重解状態となっていたものではない。そして、再生不良性貧血の軽快はサンディイムンの増量に反応したものと考えられるが、確定できるものではない。
H10.12.4	Plt4.6万。 サンディイムン200mg/日で継続。	ZA1 121頁, 127頁		
H11.1.8	WBC8100, RBC205万, Hb7.9 Plt5.7万。 サンディイムン200mg/日で継続。	ZA1 129頁, 181頁		
H14.7.26	RBC860万 Hb9.2。漸減していた併用していたプレドニソロンを終了先ず中止、以後のサンディイムン減量・中止の方針を説明。	ZA1 217頁, 228頁		
H14.9.20	RBC412万 Hb10.7。サンディイムン150mg/日に減量。	ZA1 236頁, 238頁	これまでは200mg投与されていたサンディイムンを、150mgに減量した。	
H14.10.18	WBC4010, RBC416万 Hb10.9 Plt17.8万。 サンディイムン100mg/日に減量。	ZA1 237頁, 238頁	サンディイムンの投与を100mgに減量	
H14.11.15	WBC8570, RBC427万 Hb11.5 Plt13.3万。 サンディイムン50mg/日に減量。	ZA1 237頁, 238頁	サンディイムンの投与を50mgに減量。 H14.11.15の血液検査により白血球の減少傾向が明らかになっていたのであるから、この時点で100mgの投与量を維持すべきであった。 そして、その後の血液成分量の減少が継続する場合には、サンディイムンの投与量を従前の200mgに戻すべきであった。 サンディイムンの投与中止。	白血球の血球数は日々変動するものであるため、基準値の範囲内の変動はそもそも問題となるものではないと認める。H14.11.15の血液検査の結果、基準値の範囲内であり、異常を示すものではなく、同日の白血球の減少をもって100mgの投与量を維持すべきであったとする原告主張は当たらない。
H14.12.18	WBC8810 RBC407万 Hb11.1 Plt15.1万。 サンディイムン中止。	ZA1 240頁, 247頁		
H15.1.10	WBC9200 RBC881万 Hb10.5 Plt9.7	ZA1 241頁, 247頁	再生不良性貧血が再発。 血小板値が急激に減少し、赤血球値や白血球値も明らかな減少傾向を示しているのだから、サンディイムンの再投与がなされるべきであった。	被告病棟の医師は、サンディイムンの投与を中止したままで、再生不良性貧血の状態を、少なくとも輸血依存状態からは離脱した状態(軽症、中等症程度の再生不良性貧血の状態)に維持できるか否かをみるため、さらに経過観察を行うこととしたものであるが、かかる対応に過失は認められない。

年月日(日時)	診療経過(入院状況・主訴・所見・診断)	証拠	原告の主張	被告の主張
H15.2.21	WBC1940 RBC839万 Hb10.8 Plt2.9万	ZA1 240頁, 248頁	遅くともH15.2.21の時点でサンディイムンの再投与が輸血がなされるべきであった。 病棟は格別に対処せず、3月には血液検査すら実施していない。被告としては、この3月の時点でサンディイムンの再投与の有効性が確認できないとすれば、造血幹細胞移植の実施に踏み切るべきであった。 しかし、3月の時点では、来院を指示せず、血液検査すら実施しなかった。	〃
H15.4.4	2週間前よりあざが出やすく疲れやすくなった。動悸もある。 WBC1250 RBC180万 Hb5.7 Plt0.5万。 サンディイムン200mg/日で再開	ZA1 248頁, 254頁		H15.4.4の受診に際して、ヘモグロビン及び血小板の減少がおさまらなかつたため、再度サンディイムンの投与を受けるようになった。 H15.4.5 高熱を呈し点滴を受ける。 H15.4.11 4年連続して輸血を受ける。
H15.4.80	全身倦怠、食欲不振、頭痛あり。右目のかすみ感も変わらない。 WBC1030 RBC108万 Hb3.5 Plt0.8万。 また眼科受診。両網膜出血あり。 医師から「貧血に対しては輸血、感染症、出血などあれば適時対処する方針で入院としましょう」と説明。	ZA1 256頁, 268頁, 269頁 ZA2 2頁, 7頁, 15頁, 20頁		H15.4.30~H15.6.13入院し、輸血・サンディイムンの投与を受けた。
H15.5.8	内科主治医 医師より本人、夫に治療方針について説明。①サンディイムン継続 ②抗胸腺グロブリン療法 ③造血幹細胞移植の3者を提示。	ZA2 5頁, 24頁		
H15.5.8	WBC1180 RBC187万, Hb5.1 Plt0.6万	ZA2 87頁		
H15.5.9	血液外来( 医師)にて本人に治療方針について説明。サンディイムン 4週間継続する方針に決まる。	ZA1 273頁, 274頁 ZA2 27頁, 34頁		
H15.5.13	退院	ZA2 2頁, 27頁		
H15.5.16	発熱 嘔吐あり。RBC127万 Hb3.7。 5月19日に輸血4単位。以後も輸血反復。	ZA1 277頁, 278頁		
H15.6.16	入院 輸血4単位施行。	ZA1 308頁 ZA3 9頁, 84頁		H15.6.16~H15.7.13入院し、その間も輸血及びサンディイムンの投与を受けた。
H15.6.27	サンディイムン血中濃度200ng/mlと高値につき減量 サンディイムン150mg/日とする。	ZA3 12頁, 22頁		
H15.7.2	入院後も出血止まらず。 WBC610 RBC164万 Hb4.9 Plt0.6万。	ZA3 18頁, 19頁		

R-1

B-2

# C1 鑑定結果と補元鑑定事項

平成21年(初)第586号損害賠償請求事件

原告  
被告

補元鑑定事項

平成26年3月18日(26)日  
山形地方裁判所民事部合議係

1 鑑定書3頁15行目以下に、「病状が重症や『やや重症』であるか、病状の悪化の速度から推定して早晩、やや重症以上に悪化すると推定される場合には中等症に時点で、治療を開始することも考えられます。」との記載があります。

これは、平成15年2月当時の医療水準を前提として、一般の医師であれば「病状の変化の速度から推定して早晩、やや重症以上に悪化すると推定される場合には中等症に時点で」サンディミュンの再投与をするのが当然であり、再投与をしなければならなかったということですか、それとも、同時点で再投与をしなければならなかったとまではいいないもの、再投与をしてもよかつたと考えられるということですか。

前者である場合には、文献上の根拠等のエビデンスを示してお答えください。

2 鑑定書4頁最下行以下に、「2月21日時点では再発は明らかです。再発後の治療方針として①サンディミュン再開と②サンディミュンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法が考えられます。①サンディミュン再開を考えるのであれば、すでに中等症になっており、2月21日時点で再投与をすべきだったと考えられます。」と、同5頁14行目以下に、「平成15年2月21日時点では、再生不良性貧血の重症度分類で軽症から中等症に進行しており、再発は明らかでした。当時の初期治療の標準的な治療はサンディミュンあるいは抗胸腺細胞グロブリンの投与でした。本症例には腎障害がなく、以前の投与でサンディミュンによる腎障

果立病院でっけ  
早高水準だと  
是非、9前投

害がみられないこと、以前にはサンディミュンで効果がみられていたこと、抗胸腺細胞グロブリン投与では入院が必要であることから、中等症の治療として①サンディミュンを再開することが考えられます。」と、同頁の下から2行目以下に、「2月22日にサンディミュンの再投与を行なう……ことが適切であったと考えます。」と、それぞれ記載があります。

平成15年2月21日時点でのサンディミュンの再投与については、同月当時の医療水準を前提として、一般の医師であれば2月21日に再投与をするのが当然であり、再投与をしなければならなかつたにもかかわらず、再投与をしなければならなかったとまではいいないもの、再投与をしてもよかつたと考えられるということですか。

前者である場合には、文献上の根拠等のエビデンスを示してお答えください。

3 鑑定書6頁8行目以下に、「2月21日にサンディミュンの再投与を行なっているにもかかわらずその効果には疑問があります」との記載があります。

これは、①サンディミュンを再投与しても亡が平成15年10月14日時点で生存していた可能性すら疑わしいということでしょうか、それとも、②同時点では生存していた可能性があるけれども再生不良性貧血の病状が改善する可能性があつたかどうかには疑問があるということでしょうか。

本体における平成15年4月4日の再投与以降の経過(同年6月20日にクレアチニンの値が1.2Hとなり、同月27日にはサンディミュンの減量を行っている等の経過)を踏まえてお答えください。

後者また、②である場合には、同年10月14日時点で生存していた可能性は、具体的にどの程度ですか。症列数や具体的症例などのデータがあれば、それもお示しください。

以上

補充鑑定書

山形地方裁判所

平成21年(ワ)第586号

補充鑑定書

平成26年6月28日



鑑定人 白井憲祐

第1. 補充鑑定事項

1 鑑定書3頁15行目以下に、「病状が重症や『やや重症』であるか、病状の変化の速度から推定して早晚、やや重症以上に悪化すると推定される場合には中等症の時点を、治療を開始することも考えられます。」との記載があります。

これは、平成15年2月当時の医療水準を前提として、一般の医師であれば「病状の変化の速度から推定して早晚、やや重症以上に悪化すると推定される場合には中等症の時点で」サンディミュンの再投与をすることが当然であり、再投与をしなければならなかったということですが、それとも、同時点で再投与をしなければならなかったとまではいえないものの、再投与をしてもよかったと考えられるという事ですか。

前者である場合には、文献上の根拠等のエビデンスを示してお答えください。

2 鑑定書4頁最終行以下に、「2月21日時点では再発は明らかです。再発後の治療方針として①サンディミュン再開と②サンディミュンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法が考えられます。①サンディミュン再開を考えるのであれば、すでに中等症になっており、2月21日時点で再投与をすべきだったと考えられます。」と、同5頁14行目以下に、「平成15年2月21日時点では、再生不良性貧血の重症度分類で軽症から中等症に進行しており、再発は明らかでした。当時の初期治療の標準的な治療はサンディミュンあるいは抗胸腺細胞グロブリンの投与でした。本症例には腎障害がなく、以前の投与でサンディミュンによる腎障害がみられないこと、以前にはサンディミュン

ンで効果がみられていたこと、抗胸腺細胞グロブリン投与では入院が必要であることから、中等症の治療として①サンディミュンを再開することが考えられます。」と、同頁の下から2行目以下に、「2月22日にサンディミュンの再投与を行なう……ことが適切であったと考えます。」と、それぞれ記載があります。

平成15年2月21日時点でのサンディミュンの再投与については、同月当時の医療水準を前提として、一般の医師であれば2月21日に再投与するるのが当然であり、再投与をしなければならなかったにもかかわらず、再投与をしなかったということですが、それとも、再投与をしなければならなかったとまではいえないものの、再投与をしてもよかったと考えられるということですか。

前者である場合には、文献上の根拠等のエビデンスを示してお答えください。

3 鑑定書6頁6行目以下に、「2月21日にサンディミュンの再投与を行なうについてもその効果には疑問があります」との記載があります。

これは、①サンディミュンを再投与しても亡が平成15年10月14日時点で生存していた可能性すら疑わしいということでしょうか、それとも、②同時点では生存していた可能性があるけれども再生不良性貧血の病状が改善する可能性があったかどうかには疑問があるということでしょうか。

本件における平成15年4月4日の再投与以降の経過（同年6月20日にクレアチニンの値が1.2ほどとなり、同月27日にはサンディミュンの減量を行っている等の経過）を踏まえてお答えください。

また、②である場合には、同年10月14日時点で生存していた可能性は、具体的にどの程度ですか。症例数や具体的症例などのエビデンスがあれば、それも示してください。

第2. 補充鑑定結果

1 補充鑑定事項1について

(結論) 病状の変化の速度から推定して早晚、やや重症以上に悪化すると推定される場合には中等症の時点を再投与をしなければならなかったとまではいえないものの、再投与をしてもよかったと考えられます。

(理由) 平成15年2月当時、サンディエイムの投与中止後、再生不良性貧血が悪化又は再発した場合の再投与の基準がなかったため、再投与について考えられる判断要素として、それまでの患者の経過が再発時の治療方針の判断の参考になります。

初期治療に関して平成8年には治療指針(案)が作成されて(別紙8、9頁)、その後、抗胸腺細胞グロブリンとシクロスポリン(サンディエイム)それぞれ単独よりもはるかに優れた抗胸腺細胞グロブリンとサンディエイムの併用の成績が報告されて、重症の患者に対する初期治療は抗胸腺細胞グロブリンとサンディエイムの併用、中等症の場合にはサンディエイムあるいは抗胸腺細胞グロブリン療法が標準的な治療法となっていました(別紙1の32~33頁、別紙4の5頁、9頁)。

再発時の重症度から、中等症ではサンディエイムあるいは抗胸腺細胞グロブリン療法、重症ではサンディエイムと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法、あるいは骨髄移植が出来る状態であれば骨髄移植が考えられます。

サンディエイム投与中止後の再発ではそれまでにサンディエイムで効果があつたことになり、サンディエイムの投与再開が考えられます。また、サンディエイム投与中止後の再発ではサンディエイム依存性を示唆することから、治療を目指して抗胸腺細胞グロブリンとサンディエイムの併用療法あるいは骨髄移植への治療法の変更が考えられます。

### 2 補充鑑定事項2について

(結論) 平成15年2月21日時点の診療のみをとらえていえば、再投与をしなればならなかったとまではいえないものの、再投与をしてもよかつたと考えられます。

(理由) 平成15年2月21日時点では再発は明らかです。再発後の治療方針として①サンディエイム再発と②サンディエイムと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法が考えられます。①サンディエイム再開を考えるのであれば、すでに中等症になっており、2月21日時点で再投与をすべきだったと考えられます。また、再発時に②サンディエイムと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法を考えていたのであれば、重症になるまで経過を観察することも妥当であったと思われる。また、重症になった場合に骨髄移植を選択肢とすることは必ずしも不適切とはいえないと考えられます。

### 3 鑑定事項3について

(結論) 平成15年2月21日にサンディエイムの再投与を行なっているにもかかわらず、同年10月14日時点では生存していた可能性はあるけれども再生不良性貧血の病状が改善する可能性があつたかどうかには疑問があるということです。なお、病状の改善がみられなかったとすると同年10月14日時点で生存していた可能性は、具体的に89~50%以下です。

(理由) 実際に平成15年4月4日にサンディエイムの投与が再開されています。が、同年10月14日に至るまで再生不良性貧血の病状は改善していません。また、前回のサンディエイムの減量(平成10年1月23日)で悪化した際には、同年6月12日には再生不良性貧血のやや重症(あるいは同年7月24日に重症であつた可能性血小板数1.8万/uL、網赤血球数は未検査があります)に悪化し、サンディエイム投与量の増量を同年6月12日に開始しています。増量開始後に再生不良性貧血の病状が中等症にまで改善したのは同年12月から翌年1月頃であり、サンディエイムの増量から改善までの期間は約6~7ヶ月と長期間を要しており、平成15年の再生不良性貧血の増悪時には重症度は最重症になつており、平成10年の増悪時よりも重症度が増していたことから、平成10年の増悪時と同じ期間で病状が改善する可能性は少ないと考えられます。なお、平成10年の増悪時の病状の改善には、サンディエイムは減量前の2倍の用量を要していました。一方、平成15年の増悪時には、サンディエイム投与再開後の同年6月にクレアチニン値の上昇によつて減量前よりも少ない量に減量を余儀なくされており、病状の改善の可能性はさらに少ないと考えられます。

生存に関しては、米国のNIHに入院した重症再生不良性貧血の症例の年代別の生存率の報告があり(別紙6)、その中で2002年11月~2008年4月の免疫抑制療法に不応性の例の6ヶ月生存率は89%と報告されており(別紙6、738頁Figure 2の最下段左の図)、重症度の生存率はそれよりも不良であると考えられます。最重症例については、1988年にヨーロッパのグループから重症再生不良性貧血に対する骨髄移植と免疫抑制療法の報告があり(別紙7)、その中で好中球数200未満の最重症例の免疫抑制療法と骨髄移植のそれぞれ別の生存曲線が示されており(別紙7、180頁Figure 5)、それによると21~50才の最重症の例の6ヶ月生存率は50~60%程度であり、51才の生存率はそれよりも不良であると考えられます。

### 第3 受領した資料以外の鑑定資料

6. Valdez JM, Scheinberg P, Nunez O, Wu CO, Young NS, Walsh TJ.

山本 博 先生  
金沢大学薬学系  
お願ひ書  
の意見

2012年10月20日

金沢大学薬学系  
山本 博 先生

山形市相生町5-2-25  
弁護士法人あかつき佐藤欣哉法律事務所  
TEL 023-632-2070  
FAX 023-642-4639  
弁護士 佐藤 欣哉  
記



拝啓。

私は、山形市で弁護士をしております。現在、シクロスポリン(サ  
ンディイミューン)依存性再生不良性貧血の病気を抱えた患者(女性。  
■■■■年■■月■■日生、2003年10月14日死亡)に対する  
シクロスポリン投与の減量、そして中止措置によって、再発・悪化  
し死亡した医療事故に関し、山形地方裁判所で、その病院施設者に  
対し、損害賠償請求の裁判を担当しております。

この裁判では、この患者に対するシクロスポリンの減量投与、そ  
して中止措置が適切だったか否かが争点となっています。  
このことと、私は貴大薬学系健康研究域医学系細胞移植学の中尾  
眞二先生がこの問題に関する権威の方であることを知り、去る9月  
11日、先生を訪ね、別紙の御意見をうかがい、御教示いただきま  
した。

その際、中尾先生は、私に対し、別紙の「意見」が、中尾先生の  
教示であることとを裁判の場で公表する場合に、貴大学の承認が必要  
なので、私から承認願ひを出すよう御指示がありました。  
それで、私が裁判所で、別紙の「意見」は、中尾先生の御教示に  
よるものと公表することにつき、ぜひ御承諾下さるようお願い申し  
上げます。

誠に恐れ入りますが、その諾否につき、返信用封筒を同封致しま  
したので、私まで御回答下さるようお願い申し上げます。

敬具

【添付資料一中尾先生に御教示いただいた際に判断材料として提示した資料】

- ①この患者の「診療経過一覽表」
- ②この患者の「血球数の推移表」  
(なお、シクロスポリン減量・中止の経過は、③の表に記載があ  
ります。)
- ③この患者の「血球数の推移グラフ」

以上

D1-1

(別紙) 意見

1、平成14年7月に、シクロスポリンの減量・中止の方針を決め  
たこととそれ自体が問題だとは言えない。  
なお、シクロスポリンを減量していく場合、50mgを2~3ヶ  
月単位で減量して行くのが普通だとしても、この患者に対する措  
置が非常識だとは言えない。

2、平成15年1月の診察時点  
血小板が97000まで下がっているのは異常である。  
この現象は重大であると認識すべきである。  
この結果を踏まえ、シクロスポリンの投与を再開するか、経  
過観察すべく1~2週間後に再検査をすべきである。  
そして、その検査に際しては、網状赤血球も対象にすべきであ  
る。

3、同年2月21日の診察時点の対応には重大な問題がある。  
血小板が3万以下であることは危険水域であるし、白血球の下  
がり方も異常である。

この時点でシクロスポリンの投与を再開すれば、回復した可能  
性があった。まだ間に合っただけである。  
この状況下で、3月の診察を休診したのは問題である。この患  
者の回復の機会を失わせたとと言える。  
4、シクロスポリン減量を開始した平成14年9月以降、造血機能  
の判断の目安として、網状赤血球数の推移を観察することが重要  
であったが、それがなされなかったのは問題である。

以上

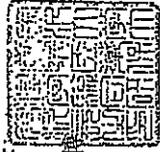
何の御返答も  
何の御返答も

金大医総第1001号  
平成24年10月26日

弁護士法人あかつき藤原法律事務所  
佐藤 欣成 殿  
弁護士

金沢大学医薬保健学総合研究科長  
(金沢大学医薬保健研究域医学系長)

山本



意見の公表について (回答)

2012年10月20日付お願い書で依頼のありました意見について、本学医薬保健研究域医学系教授 中尾 展二 の教示によるものであることを公表することについては、差し支えありません。

報告書

2013年11月8日

弁護士 佐藤 欣



記

証甲B第1号証は、金沢大学の中尾眞二教授から教示を受けた内容を、当職が整理してまとめたものであるが、この意見に関し、中尾教授に対し、予め別紙質問事項を送付したうえで、その回答意見を、本日、電話で得たので、その内容を以下のとおり、整理して報告する。

1、亡[ ]に対する本件シクロロスポリン再投与の問題を判断するに際して、格別に高度の専門医術に関する知識を要するものではなく、血液内科の専門医であれば、普通に判断できるレベルの問題である。

2、質問事項1について

もともと、この患者の場合、平成10年頃にシクロロスポリンの投与量を減量したところ、血球数が減少し、再び増量投与して血球数の回復を得、その後維持されてきた経過があり、シクロロスポリン依存性があった。

この平成15年1月時点で、シクロロスポリンを減量していない状態で、血小板数の低下が見られたというのであれば、その原因はシクロロスポリン以外に求められるが、シクロロスポリンを減量し、中止に至ったのが平成14年12月だとすれば、その後間もなくの時期であるから、この血小板数低下の原因は、シクロロスポリン減量・中止と判断するのが当然であり、それ以外の原因は考えら

れない。

このシクロロスポリン減量・中止による影響は、まず血小板数の低下にあらわれてくることになるのだから。

再投与を即実施しないとすれば、造血機能が維持できているか否かを判断するために少なくとも網状赤血球数値の検査を実施すべきであらう。

質問事項5項に関連するが、この網状赤血球は、骨髄から出て来て間もない段階でできるもので、かつ、通常48時間以内に消滅する。

因みに赤血球の内多くを占めるヘモグロビンの寿命は100～120日である。

従って、網状赤血球数値で造血機能が維持できているか否かを評価するのは易く、かつ、この検査は比較的容易にできる。

骨髄液を取り出して検査するのが、最も適確な判断につながるが、これは患者の体内侵襲を伴い、患者の苦痛が大きいので、まず、この網状赤血球の検査を実施することになる。

3、質問事項2について

平成15年2月の時点では、いっそう急激に血小板の著しい低下が進んでいるので、更に精査するまでもなく、前項の判断＝シクロロスポリン中止による血小板の低下との判断は、より明らかになっている一方、シクロロスポリン再投与の緊急性は明らかとなっていると判断されるべきである。

この時点で網状赤血球の検査がなされていれば、骨髄の造血機能の低下は明らかに判断されていたはずである。

血小板や白血球の減少がここまで低下しているのを見ながら、何らの検査も実施されることなく、次の診察日を4月4日と指定しているのは、事態の緊急性を全く認識していない。

4、質問事項3について

ヘモグロビン8gが維持できているか否かは輸血の指標を前提としている。

## (別紙) 質問事項

シクロスポリン再投与は、輸血を必要としないレベルで、造血機能を維持・回復させる目的で行われるのであり、従ってシクロスポリン再投与の判断目安とすればもっと高いgに目安を置くべきであり、輸血を必要とするレベルまで血球数が減少してしまえば、輸血対応もしくはシクロスポリンより強い免疫抑制剤療法である抗胸腺細胞グロブリン(ATG)の療法が必要となり、このレベルに達している状態でのシクロスポリン再投与には何らの効果もないこととなる。

従って、シクロスポリン再投与についてヘモグロビン8gを指標とする判断は、有効性を持たない。

### 5、質問事項4について

この輸血を必要とするレベルに達しなければ、シクロスポリン再投与を実施する必要がないとの見解が誤りであることは前項のとおりである。

輸血を必要とするレベルに達してしまつてのシクロスポリンの再投与には有効性がないこと明らかである。

被告病院側の「シクロスポリンの再投与による深刻な副作用の発生の恐れを考慮すると」との意見は全く虚構である。

この患者には、未だ副作用の徴候はない。しかも、平成6年からの投与年数で見ても既に8年間の投与があつても副作用の出現はないのだから、この後も必ず副作用が出るとは限らない。

シクロスポリンを20年以上投与を続けている患者に、なお副作用が出ていない例もそれなりにある。

仮に副作用が出ていなくてもそれが必ずしも「深刻な」結果になるわけではない。

そのことを考えれば、平成15年2月の血液検査の結果が「危険水域」に達している状況からすれば、シクロスポリン再投与を回避すべき正當な根拠とはならない。

以上

1、平成15年1月時点の血液検査結果で、血小板が97,000/u1まで低下したこと、その値を異常値としてシクロスポリン再投与を検討すべきとする判断をすする根拠は何でしょうか。

2、平成15年2月時点の血液検査結果で、血小板が30,000/u1以下・白血球値が1,940/u1となったことを危険水域に達したと判断して、直ちにシクロスポリン再投与を開始すべきだとする根拠は何でしょうか。

3、本件の場合、被告病院側は、シクロスポリン減量・中止の措置をとるに際して、シクロスポリン再投与の判断の指標として、ヘモグロビン8g以上が維持できるか否かであり、その数値が維持できていれば再投与する必要がないと予め決めていましたが、このような判断・決定の是非とその結論に至る根拠は何でしょうか。

4、本件の場合、被告病院側は、再生不良性貧血の場合、赤血球がヘモグロビンで7グラム、血小板では5,000/u1以上では輸血を必要としないレベルであるとの解を前提として、この輸血を必要としないレベルにあれば、シクロスポリンの再投与による深刻な副作用の発生の恐れを考慮すると、シクロスポリンを再投与すべきでないと言及していますが、その見解の是非とその結論に至る根拠は何でしょうか。

5、造血機能の判断の目安として、網状赤血球数値の推移を観察することが何故重要となるのでしょうか。

平成15年1月時点で、シクロスポリン再投与を検討する際に、網状赤血球数値を血液検査の対象とし、その結果を再投与の判断の指標とすべきであるとする根拠は何でしょうか。

ヘモグロビンの数値と網状赤血球の数値とは相関関係にはないのでしょうか。相関関係があるとすれば、格別に網状赤血球の数値を検査対象にする必要はないのでしょうか。

(なお、本件の場合、シクロスポリン減量・中止の全過程(平成15年4月まで)で網状赤血球数値を検査していません。)

以上。

平成26年12月16日判決言渡 同日原本領収 裁判所書記官  
平成21年(ワ)第586号損害賠償請求事件  
口頭弁論終結日 平成26年10月28日

判 決

当事者の表示 別紙当事者自録記載のとおり

主 文

- 1 原告らの請求をいずれも棄却する。
- 2 訴訟費用は原告らの負担とする。

事 実 及 び 理 由

## 第1. 請求の趣旨

1. 被告は、原告 [ ] (以下「原告 [ ]」-という。) に対し、2,441万6807円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
2. 被告は、原告 [ ] (以下「原告 [ ]」-という。) に対し、1138万8403円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
3. 被告は、原告 [ ] (以下「原告 [ ]」-という。) に対し、1138万8403円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
4. 訴訟費用は被告の負担とする。
5. 第1項ないし第3項につき仮執行宣言

## 第2. 事案の概要

- 1 事案の骨子  
亡 [ ] (以下「亡 [ ]」-という。) は、平成6年7月、被告との間で診療契約を締結して(以下「本件診療契約」という。); 被告が設置管理する [ ] 病院(以下「被告病院」という。) において、再生不良性貧血、

ンデイミューン再投与の要否を判断することが可能である。本件鑑定において、この時点で白血球数、好中球数、ヘモグロビン濃度及び血小板数のほか網状赤血球の数値を検査することは必須ではなかったと指摘しており、これらの事情に照らせば、サンデイミューン再投与の要否を判断するため、網状赤血球の数値を検査すべき義務があると認めるところではない。

以上のとおり、原告らの前記各主張はいずれも採用しない。

- (3) 平成15年2月21日時点でのサンデイミューン再投与義務の有無

ア 次に、当時の医療水準を前提として、平成15年2月21日時点でのサンデイミューン再投与義務の有無を検討する。

この時点における亡 [ ] の血液数値を見ると、ヘモグロビン濃度が10.9g/dlで、血球数は、赤血球が389万/μl、白血球が1940/μl(うち好中球が870/μl)、血小板が2万9000/μlであったことは前記認定のとおりである。そして、前回検査の平成15年1月10日時点の血液数値と比較すると、ヘモグロビン濃度は殆ど変化がなかったものの、血球数は、赤血球、白血球及び血小板ともに軒並み低下しており、亡 [ ] が当日の診察時に取り立てて身体の不調を訴えることなく、身体状態の著変が認められなかったとしても、再生不良性貧血が再発したことは容易に判断できたものといえ、本件鑑定もこの時点での再発は阻

かであると指摘している。

そこで、この時点での治療開始の要否であるが、当時の医療水準として、サンデイミューン投与中止後に再生不良性貧血が再発、悪化した場合におけるサンデイミューン再投与の判断基準となるガイドラインや治療指針が存在せず、治療法の選択とその開始時期については、それぞれの長所と短所、有効性、症例の重症度、病状の変化の速度などを考慮して判断していたことは前記のとおりである。そして、具体的には、投与中止後の再発では、まず治療するか、経過観察を継続するかという選択があり、軽症あるいは

であり、患者が敢えて治療を希望しない場合には、やや重症となるまで治療せずに経過を見てもよいとする医学文献が存在することは前記認定のとおりであり、本件鑑定でも、再生不良性貧血の病状の変化の速度から推定して早晩やや重症以上に悪化すると推定される場合について、既に重症患者に対する初期治療方針として、抗胸腺細胞グロブリンとサンディイミュノンの併用療法が標準的な治療方法となっており、骨髄移植が出来る状態であればその方法も選択できることから、中等症の段階でサンディイミュノンの併用療法を続けなければならないとまではいえないとして、この時点においても、経過観察を続ける選択もあり得ることを指摘している。

そうすると、平成15年2月21日の時点において、亡の血小板数の全般的な低下とその病状の進行具合から、これまで効果があつたサンディイミュノンを再投与することで治療を開始することが望ましかったといえるが、サンディイミュノンは重篤なものを含めて種々の副作用があり、長期投与の安全性に関する十分な評価が確立されていなかったところ、亡が既に8年間にわたる長期投与を受けており、未だ副作用が生じたことはないがそのおそれを否定できない状況にあり、サンディイミュノンからの離脱が所期の目的であつたことや、仮に病状が進行した場合であっても確立した治療法があること（実際にサンディイミュノン再投与を開始して間もなくには、輸血も再開して、抗胸腺細胞グロブリンの投与や骨髄移植の可能性の検討にも入っている。）などの事情を考慮すれば、この時点でボゾンロールの減量開始を判断した医師による亡の病状進行の見直しにやさか疑問がないとはいえないが、引き続き経過観察を行う選択が明らかに不当であるとはいえず、この時点において、サンディイミュノンを再投与しなければならぬ義務があつたとまでは認め難い。

また、原告らは、平成15年2月21日の時点でサンディイミュノン再投与の判断を迷うのであれば、網状赤血球の数値を検査すべきであつたと主張

輸血を必要としない中等症で、病状の変化の速度から考えて、それ以上の病状の進行の可能性がないか、あつても少ないと推定される場合には経過観察を継続する選択もあること、症状が重症や「やや重症」であるか、病状の変化の速度から推定して早晩、「やや重症」以上に悪化すると推定される場合には中等症の時点で、治療を開始することも考えられること、さらに、治療を実施する場合には、それまで効果のあつたサンディイミュノンの再投与のほか、抗胸腺細胞グロブリンとサンディイミュノンの併用療法、骨髄移植が考えられ、それぞれの長所と短所を考慮して治療法を選択することも前記のとおりである。

このような当時の判断基準を踏まえて、この時点における亡の病状を見てみると、再生不良性貧血の重症度の診断基準に当てはめれば、血小板数が2万/μl以上5万/μl未満、好中球数が5000/μl以上10000/μl未満であつて、ヘモグロビン濃度は輸血の基準となる7g/dlを上回っているから、中等症に該当するが、輸血を必要とする状態には至っていないことになる。ただ、病状変化の速度からの更なる病状の進行の可能性とその程度の見直しについて、本件鑑定によると、平成15年1月から同年2月にかけて急速な病状の進行が見られ、サンディイミュノン投与を中止した平成14年12月13日までの病状とは異なる変化がおきており平成15年2月15日の時点では、その変化の過程において中等症であつたというに過ぎず、重症あるいは最重症に進展する可能性を考慮することが適当であつたとし、特にこの日からボゾンロールの減量を開始していることを考えれば、中等症に止まると考える材料はなかつたと指摘しており、この時点において、治療開始の選択があり得たとする見解を示している。しかし、他方で、初期治療に関してであるが、早期に治療した方がQOLや生命予後が良いとせずエビデンスがないとするとするものや、実際の治療の対象となるのはやや重症以上の例又は中等症のうち汎血球減少が進行する例

する。

しかし、再生不良性貧血の重症度の診断基準では、網状赤血球以外の数値だけで判定できる場合があり、実際にこの時点での亡<sup>〇</sup>の病状が中等症に該当すると判断できることは前記のとおりであり、これは網状赤血球の数値によって変わるものではない。そうすると、網状赤血球の数値を検査するまでもなく、重症度やサndeイミューン再投与などの治療の要否を判断することは可能であり、本件鑑定でもこの時点で網状赤血球の数値を検査することは必須ではなかったと指摘している。

したがって、この時点において、網状赤血球の数値を検査すべき義務があるとは認められず、原告らの上記主張は採用しない。

### 3 説明義務違反の有無について

原告らは、亡<sup>〇</sup>がサndeイミューン依存性再生不良性貧血であったから、本件投薬中止計画を立案した平成14年7月26日の時点で、サndeイミューン投与を中止した場合に再生不良性貧血が再発する危険性及びその場合にサndeイミューンを再投与してもそれが奏功しない危険性を説明すべき注意義務があったと主張する。

亡<sup>〇</sup>は、平成10年に一度サndeイミューンの減量・中止を試みたが血球数の減少が生じたために減量を取り止めた経緯があり、本件投薬中止計画を立案した<sup>〇</sup>医師もその経緯から亡<sup>〇</sup>がサndeイミューン依存性であると判断したことは前記認定のとおりであり、サndeイミューンの投与中止に伴って同じ事象が発生するおそれがあることが明らかであった。もとより医師が投薬による治療の効果を認め、投薬の中止を行うに当たって、患者の同意を要するものではないが（したがって、患者の自己決定権を考慮すべき場面ではない。）、治療の予後において、症状の再発や他の病変のおそれなどがある場合には、患者に対して、その旨を説明して、症状の再発や他の病変の発症をうかがわせる徴候があるときには、直ちに受診を指示するなど、想定し得る事象とその対処

平成27年(ホ)第28号事件 損害賠償請求控訴事件

控 訴 理 由 書

2015(平成27)年2月12日

仙台高等裁判所第1民事部 御中



控訴人ら訴訟代理人

- 弁護士 佐藤 欣
- 同 田 中
- 同 土 田 文

第1 判決の認定

1. 原判決は、平成15年2月21日時点でのサンディエイム再投与義務の有無について、本件鑑定が「再生不良性貧血の病状の変化の速度から推定して早晚やや重症以上に悪化すると推定される場合について、既に重症患者に対する初期治療方針として、抗胸腺細胞グロブリンとサンディエイム併用療法が標準的な治療方法となっており、骨髄移植が出来る状態であればその方法も選択できることから、中等症の段階でサンディエイム再投与をしなければならぬとまではいえない」として、この時点においても、経過観察を続ける選択もあり得ることを指摘している」という評価をした上で、

①平成15年2月21日の時点で、亡[ ]の血球数の全般的な低下とその

と抗胸腺細胞グロブリンの併用療法ではなくサンディエイム再投与が選択されておき、その他再生不良性貧血の再発を被告医師が認識するまでの間に、被告医師が、亡[ ]の再生不良性貧血の再発に対する治療方法としてサンディエイム再投与以外の治療方法を検討していた形跡は全くないのがあるから、再生不良性貧血の再発時の治療方針としては、サンディエイム再投与のみに検討されていたというべきである。

そうすると、本件鑑定の結果を前提とする限り、本件は、再生不良性貧血が再発した場合にはサンディエイム再投与を考えていたケースであるというべきであるから、亡[ ]が8年にわたりサンディエイムの投与を受けていたという事情があるとしても、亡[ ]の再生不良性貧血の再発したと認められる平成15年2月21日の時点で、被告医師は、サンディエイムの再投与を行う義務を負っていたというべきであった。

(3) 被告医師が平成15年2月21日にサンディエイムを再投与すべき義務に違反したこと

そして、被告の[ ]医師は、平成15年1月10日の血球数から再生不良性貧血の再発を疑うことなく、また、同年2月21日の血球数を踏まえても、再生不良性貧血の再発の可能性を疑うことなく、同日から1週間後か2週間後ではない同年4月4日まで経過観察の時期を延ばしていたのであり、加えて、この同年2月21日には、ボソゾールの減量を開始するに至ったことなどからすると、[ ]医師は、亡[ ]のこの時点における病状に対する判断を誤っていたことは明らかであり、前記のように再生不良性貧血が再発した場合の治療方針としてサンディエイム再投与のみを検討していた本件においては、遅くとも平成15年2月21日には、再生不良性貧血が再発したと判別し、サンディエイム再投与を実施するべき義務を負っていたにもかかわらず、[ ]医師は、再生不良性貧血の再発を見逃し、サンディエイムの再投与を実施するべき時期にこれを怠ったものである。

3 原判決の本件鑑定に対する評価の誤り

原判決は、再生不良性貧血の病状が進行した場合であっても、サンディイミューンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法あるいは骨髄移植という治療法があるべから、再生不良性貧血が再発し、中等症の段階に至っていると評価されるべき平成15年2月21日の時点においても、引き続き経過観察を行う選択をすることが明らかに不当であるとはいえないとしているが、前記したような本件鑑定の結果からすれば、本件においては、再発時の治療方針としてサンディイミューンの再投与しか検討していなかった平成15年2月21日の時点で、再生不良性貧血の再発に対する治療としてサンディイミューン再投与を実施すべきであったものである。

原判決は、再生不良性貧血が再発した場合の治療方針によって現実に再生不良性貧血が再発した時点における治療方法が異なるという本件鑑定の指摘を無視した結果、本件鑑定の評価を誤ったものであり、更にその結果、平成15年2月21日時点におけるサンディイミューン再投与の義務を否定したものであるから、この点に関する原判決の判断は是正されなければならないものである。

第3 説明義務違反を否定した原判決の問題点

1 原判決は、「医師が投薬による治療の効果を認め、投薬の中止を行うに当たって、患者の同意を要するものではないが（したがって、患者の自己決定権を考慮する場面ではない。）、治療の予後において、症状の再発や他の病変のおそれなどがある場合には、患者に対して、その旨を説明して、症状の再発や他の病変の発症をうかがわせる機会があるときには、直ちに受診を指示するなど、想定し得る事象とその対処方法を伝えておく必要があるが、本件のように、投薬の中止に伴いそのようなおそれがあるときには、この点について、診療契約の附随義務としての説明義務がある」とした上で、被告の

(副)

G 私人鑑定意見(抄)

《鑑定人略歷》

私人鑑定意見書

平成27年10月20日

仙台高等裁判所 第1民事部 係 御中

じるものと言わざるを得ません。仮にそのような判決が出されれば、医業実務を理解していない特異な判例として、日本血液学会等の学会において大きな議論及び検討の対象とならざるを得ないものと思えます。

以 上

3. 本件において、仮に、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行わなかった点について医師の過失(注意義務違反)があるものとし、同過失と平成15年10月14日の死亡との因果関係の存在を前提とした損害賠償を認容する判決が下されたとした場合、かかる判決は医学界にどの程度の影響を及ぼし、今後の医学界及び臨床実務にどのような効果を生じることが想定されるか、教示下さい。

(意見)

本件は、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行わなかったためは亡くなったのか、再生不良性貧血の病気の悪化のため亡くなったのかが問題となります。

[1. 臼杵憲祐鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の8の、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行った場合の再生不良性貧血の病状の改善の可能性に関する、鑑定意見について]で述べたとおり、平成15年2月21日にサンディミュンの投与を開始されていたとしても、「最重症」への進行は不可避でした。結局は再生不良性貧血が増悪しサンディミュンに治療抵抗性になったため、「最重症」は改善せず、感染症のため死亡されたと考えます。つまり死亡の主因は病気の悪化のためであります。今回、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行わなかった点について医師の過失(注意義務違反)があるものとし、同過失と平成15年10月14日の死亡との因果関係の存在を前提とした損害賠償を認容する判決が下されたとした場合、医療現場はとてども混乱すると思えます。原病の悪化で亡くなった事例に対して、医療の過失が問われる前例となってしまう可能性はあるからです。

そもそも、再生不良性貧血は症例数も少なく、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の対象とされて学会等において臨床調査を通じて治療法の研究が続けられてきたものであり、本件で問題となっている平成15年2月当時においては、これに対する治療指針も確立していない状況でした。再生不良性貧血のような難病の担当医は、このように治療指針も確立していない中で、患者のために最善を尽くすべく、日々、様々な研究結果や自身の経験を踏まえて最大限の努力を尽くしているものです。

このような治療指針の確立していない難病に対する医師の診療行為について、鑑定人の鑑定意見と考え方が異なるとして医師の過失を認定し、また、死亡が原病の悪化によるものである点を無視して結果との因果関係を認めるのであれば、今後難病の治療に当たる担当医への萎縮効果を生じ、医学界及び臨床実務に対して大きな影響を生

病気が悪化した  
ことで亡くなったのか  
の死因か  
この病状  
が原因か  
白細胞  
減少か  
リンパ球  
減少か

# H. 仙台高裁判所(刑)

平成28年2月26日判決言渡 同日原本領収 裁判所書記官

平成27年(ホ)第28号 損害賠償請求控訴事件 (原審・山形地方裁判所平成21

年(ワ)第586号)

口頭弁論の終結の日 平成27年12月15日

## 判 決

控 訴 人

控 訴 人

控 訴 人

上記3名訴訟代理人弁護士 佐藤 欣 哉  
同 田 中 晴 晴  
同 土 田 文 子

被 控 訴 人

同代表者

同訴訟代理人弁護士 古 澤 茂 堂  
同 内 藤 和 晴  
同 小 野 寺 弘 行  
同 指 定 代 理 人 伊 藤 綾 一  
同 山 川 和 之  
同 松 井 浩 司

主 文

1 原判決を次のとおり変更する。

(1) 被控訴人は、控訴人[ ]に対し、1265万円  
及びこれに対する平成20年12月31日から支  
払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

(2) 被控訴人は、控訴人[ ]に対し、550万  
円及びこれに対する平成20年12月31日から  
支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

(3) 被控訴人は、控訴人[ ]に対し、550万  
円及びこれに対する平成20年12月31日から  
支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

(4) 控訴人らのその余の請求をいずれも棄却する。  
2 訴訟費用は、第1、2審を通じてこれを2分し、そ  
の1を被控訴人の負担とし、その余を控訴人らの負担  
とする。

3 この判決は、第1項(1)ないし(3)に限り、仮に執行す  
ることができる。

## 事 実 及 び 理 由

### 第1 控訴の趣旨

- 1 原判決を取り消す。
- 2 被控訴人は、控訴人[ ](以下「控訴人J」という。)に対し、244  
1万6807円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで年  
5分の割合による金員を支払え。
- 3 被控訴人は、控訴人[ ](以下「控訴人J」という。)に対し、11  
38万8403円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで  
年5分の割合による金員を支払え。
- 4 被控訴人は、控訴人[ ](以下「控訴人J」という。)に対し、11  
38万8403円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで

張は採用できない。

(3) 平成15年2月21日時点でのサンディイミエム再投与義務の有無については、ア 平成15年2月21日の時点における $\text{Hb}$ の血液検査の結果は、ヘモグロビン濃度が $10.3\text{g/dl}$ 、血球数は、赤血球が $339\text{万}/\mu\text{L}$ 、白血球が $1940/\mu\text{L}$ （うち好中球が $870/\mu\text{L}$ ）、血小板が $2万9000/\mu\text{L}$ であり、診断基準によると中等症に当たりますが、前回の同年1月10日の検査結果と比較すると、ヘモグロビン濃度は殆ど変化がなかったものの、血球数は、赤血球、白血球及び血小板ともに軒並み低下し、特に血小板においては、前回検査時に既に見られていた顕著な減少傾向が更に著しく進んだ異常な数値であることが明らかである。そして、前記のとおり、 $\text{Hb}$ がサンディイミエム依存性再生不良性貧血であったこと、サンディイミエム依存性再生不良性貧血であったこと、サンディイミエム依存性再生不良性貧血の患者に対してサンディイミエムの減量・中止を行った場合には減量・中止の数日から数か月後に急激に血球数が低下することがあるため注意が必要であるとの医学的知見があること、や免疫抑制療法は造血機能の回復がしばしば不完全で治療後再発の可能性が高いという短所が知られていたことに照らせば、 $\text{Hb}$ が当日の診察時に成り立って身体の不調を訴えることなく、身体状態の著変が認められなかったとしても、被控訴人病院では $\text{Hb}$ の再生不良性貧血の状態の推移につき、当初から主としてヘモグロビンと血小板の変換の推移を、見守ってきたのであるから、平成6年7月以来の診察経過からして $\text{Hb}$ 、血小板の数値の顕著な減少から、再生不良性貧血が再発したことはもはや疑いの余地なく明らかであったとすることができる。血小板の数値が急激に悪化している推移からすると病状の急速な悪化が推定されるから、本件投薬中止計画についてはこれを断念して治療の再開を決定すべきであったというべきである（本件鑑定意見も同旨であり、上記の当日の血液数値は基準値との比較において中等症であったというにすぎず、重症あるいは最重症に進展する可能性を考慮することが適当であったとしている。）。医師は、輸血を必要としない血球数

の数値であるヘモグロビン $7\text{g/dl}$ 、血小板 $5000/\mu\text{L}$ まで落ちなければ治療の再開の必要はなかったと供述（証人 $\text{H}$  13頁）し、 $\text{H}$  3にもその旨記載するが、上記鑑定意見に照らして採用することができない。）。

サンディイミエム再投与中止後の再発の治療方針としては、①サンディイミエムの投与の再開、②サンディイミエムと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法、③骨髄移植が考えられるところ、①を考えるのであれば、平成15年2月21日の時点で再投与すべきであり、②を考えるのであれば、その準備をしつつ血液状態が重症になるまで経過観察をすることも妥当であるが、その場合には、1週間後、遅くとも2週間後には再度診察を行う必要があるものと認められる（本件鑑定（補充鑑定事項2））には、「平成15年2月21日時点の診察のみをとらえていけば、再投与しなければならなかったとまではいえないものの、再投与してもよかったと考えられます。」との表現があるが、続いて「同日の時点では再発は明らか」であり、「①サンディイミエム再開を考えるのであれば、既に中等症になっており、2月21日の時点で再投与すべきだったと考えられます。」と記載されているのであるから、本件鑑定は上記認定に沿うものである。）。なお、後記のとおり、③の場合も、同日の時点における措置としては、経過観察となると考えられる（本件鑑定）。

そこで、本件における同日の $\text{H}$ 医師の措置を検討する。前記のとおり、 $\text{H}$ 医師は、ヘモグロビン濃度が $10.3\text{g/dl}$ であることを確認した上で、ボンゾールを4錠2回の隔日服用から2錠2回の隔日服用へと減量し、次回の診察日を42日（6週間）後の同年4月4日と指定した。この措置は、サンディイミエムの投与中止後、ヘモグロビン濃度 $8.0\text{g/dl}$ 以上を目安としてボンゾールの減量をゆっくりに行うとしていた本件投薬中止計画をそのまま予定どおりに続行したものと認められる。すなわち、 $\text{H}$ 医師は、平成14年8月から $\text{H}$ の担当医となるに当たって $\text{H}$ 医師から本件投薬中止計画を引き継ぎ、 $\text{H}$ 医師の方針に従ってヘモグロビン濃度に着目して本件投薬中止計画を

実施していた結果、平成15年1月10日及び同年2月21日の時点における血小板数値の減少についての検討（過去1年間の振幅の範囲との比較検討等）が足りず、(乙A1のカルテの記載をみても、平成14年9月20日のサンディミュン減量開始から平成15年2月21日までの欄には、毎回、ヘモグロビン濃度の数値と「OK」という記載がされているのに、血小板の数値等血液検査の結果数値については報告書の添付があるだけで何も検討結果の記載がない。)、同日の時点で血液検査数値から既に明らかになっていた(乙A2の再生不良性貧血の再発を見落とした(同日の血球数が基準値との対比で中等症であったというにすぎず、乙A3のこれまでの診察経過からすると血小板の数値は、高い状態が維持できていたのにその数値の低下が急であるなど再発は明らかで、重症あるいは最重症に進展する可能性を考慮すべきであったのに、次の診察日までの間隔を6週間とするなど、その考慮を怠った。)結果、本件投薬中止計画を断念して治療再開の方針を決定することができなかったと認めるのが相当である。

この点、乙A4医師は、同日における乙A5の血球数は、血小板を含め、輸血を必要とするレベルまでにはまだ余裕があったことから、血球数の低下が輸血を必要としないレベルで安定した状態を維持したまま落ち着くかどうかを見極めるためサンディミュンの投与中止を続行したまま経過観察を行うこととしたと陳述・供述しているが(乙A5、証人乙A11頁)、前記のとおり、乙A6の再生不良性貧血がサンディミュン依存性であり、乙A7の血球数の数値の減少はサンディミュン投与の減量・中止をした直後であることや、平成15年1月10日の段階で既に見られたそれまでの数値との対比での血小板の顕著な減少傾向と同年2月21日の血小板の数値が更に急激に低下したこと等を総合考慮すれば、同日の時点で、乙A8の血球数の減少が輸血を必要としないレベルで安定した状態を維持したまま落ち着く可能性があること、4、

5の1、本性鑑定)。

乙A9被控訴人は、乙A10の再生不良性貧血の再発時の治療方針として、被控訴人病院においても、サンディミュン再投与のほか、サンディミュンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植を考えていたと主張している。しかしながら、前記のとおり、平成15年2月21日の時点において、主治医である乙A11医師は、再発を見落としてボソノールを減量するなど本件投薬中止計画を続行していたのであって、少なくとも、同日の時点において同医師がサンディミュンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植の可能性を視野において同日の乙A12に対してする措置を決定したとは認められない。同日の時点でサンディミュンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植を考えていたためにサンディミュン再投与をせずに経過観察したのであれば、次回の診察日を42日(6週間)後とするのは明らかに間隔が開きすぎているし、同年4月4日の検査で更に検査数値が悪化(血小板の数値は5000/μlであり、乙A13医師が証言している輸血基準に達している。)し、乙A14自身もあざが出やすくなり疲れやすくなると訴えた時点で、輸血やサンディミュンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植について検討していなければ不自然であるが、同日は直ちにサンディミュン再投与を行うだけで、サンディミュンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植について検討したり、乙A15にそれらの治療方法について説明した形跡はなく、これらの方法を検討した形跡があるのは同年4月30日の入院後(乙A2・2～3頁、同年5月2日のカルテに記載あり。)であり、その段階でも、結論としてはサンディミュン継続で様子を見るとされていること(同5頁)に照らし、同年2月21日の時点で乙A16医師がサンディミュンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植を考えていたために、サンディミュンの再投与をせずに経過観察したのでないことは明らかである。

長期間を要していること、平成16年の増悪時には重症度は最重症になっており、平成10年の増悪時よりも重症度が増していたことから、平成10年の増悪時と同じ期間で病状が改善する可能性は少ないこと、平成10年の増悪時には減量前のサンディミュンの量の2倍の用量を要していたが、平成15年の増悪時には同年6月にクレアチニン値の上昇によって減量前よりも少ない量に減量を余儀なくされている。

しかしながら、本件鑑定は、その上で、亡が「平成15年10月14日の時点では生存していた可能性」については「ある」とし、「再生不良性貧血の病状が改善する可能性」については「あったかどうかは疑問がある」として表現を区別しているのである。平成15年2月21日の時点でサンディミュンを再投与していたとしても何の効果もなかったという意見でないことは明らかである。結局、平成15年2月21日の時点でサンディミュンを再投与して亡から亡はその後どうなっていたかという仮定の問題に対し、具体的な経過を想定した医学的科学的立証はないが、将来の予測を含むものであり、直接、医学的科学的回答をすることは不可能であると考えられる。

(4) そこで法的因果関係の有無について検討する。亡の再生不良性貧血に対してサンディミュンは有効であった。平成10年1月23日の一度目の減量から同年6月23日と同年8月7日に重症化に対応して増量したことで、サンディミュンの効果により血球数が重症から中等症に改善して安定するに至ったが、それまでの間に6、7か月を要している。しかし、サンディミュン増量後、輸血等の治療を併用したことで、重症化した可能性がある同年7月24日の約2週間後である同年8月7日頃から血球数はおおむね増加傾向に転じているのであって（原判決別紙1血球数の推移表）、中等症への改善までは上記の6、7か月の期間を要したとしても、サンディミュン投与の効果が一切生じていなかったということにはならない。平成15年2月21日から亡が死亡するまでには約8か月の期間があったのであるから、クレアチニンが高値を示したことでサン

ディミュンの投与量において減量を余儀なくされるなど平成10年の増悪の際より厳しい条件下にあったとしても、同日の時点でサンディミュンを再投与し、その後の病状の推移に応じて併せて輸血等の治療を行うことによつて、その8か月の間に、中等症の程度にまで改善する可能性には疑問があつてその可能性は少なかったとしても、血球数の悪化に歯止めがかかった可能性はあつたと考えられる。同日の時点から同年4月4日の重症の程度に至るまでには6週間あり、同年2月21日に再投与を開始していた場合のその後の病状の推移が、同年4月4日からサンディミュンの再投与を行った結果である現実である病状の推移（感染症に罹患するまでに悪化した）と同様であつたと推認することには合理性はない（平成22年度の再生不良性貧血についての警察基準の改訂の責任者である中尾眞二医師は、平成15年2月21日の時点でサンディミュンの再投与を行つていれば、まだ間に合つたはずであるという意見を述べている。甲B2の1及び2、乙B7）。

むしろ、本件においては、平成15年2月21日の時点において、中等症の段階であつた亡に対して治療が行われず、重症となつた同年4月4日の時点になって治療が再開されたことに照らし、中等症の段階で治療を開始した場合と重症の段階で治療を開始した場合とを比較して、一般的にその後には有意な差があることが認められれば、平成15年2月21日の時点におけるサンディミュン不投与と亡の同年10月14日の時点における死亡との間には、相当因果関係があると認めらるべきである。

(5) 前記のとおり、軽症、中等症の再生不良性貧血については、輸血を要しない場合でも早期に治療した方がQOLや生命予後がよいというエビデンスはないという医学的知見（乙B3別紙資料2）も存在しているが、初期治療に関する知見であつて、サンディミュン依存性再生不良性貧血のサンディミュン減量・中止後の再発の事例に関する知見ではない。サンディミュンの減量又は中止による再発例については、サンディミュン依存性再生不良性貧血の可能性が考えられ

ンの再投与が行われていれば、平成10年8月7日の増量後に白血球数が回復（原判決別紙1）していることに照らし、亡<sup>〇</sup>が同年10月14日の時点で感染症に罹患せずに生存していた高度の蓋然性があったと認められるが相当であり、亡<sup>〇</sup>の再生不良性貧血の病状が改善する可能性について疑問があるとしても、そのことによつて、平成15年2月21日の時点におけるサンディミュン不投与と亡<sup>〇</sup>の同年10月14日の時点における死亡との間に相当因果関係があるという前記結論が左右されるものではないといふべきである。

4 説明義務違反について

この点についての判断は、原判決の当該欄（「事実及び理由」欄の第3の3）に記載のとおりであるから、これを引用する（ただし、原判決46頁22行目の「投薬の中止を行うに当たって、」の次に「必ずしも」を加え、同頁23行目の括弧書きを削除する。）。

5 損害について

(1) 亡<sup>〇</sup>の入通院慰謝料について

拙師人らは、亡<sup>〇</sup>の再生不良性貧血が再発した結果、平成15年10月14日に死亡するまでの間、入通院を余儀なくされて甚大な精神的苦痛を受けたとして慰謝料210万円を請求している。しかしながら、亡<sup>〇</sup>の再生不良性貧血の再発は、平成15年2月21日時点のサンディミュン再投与義務違反によつて生じたのではなく、それ自体は医学的に不相当とはいえない本件投薬中止計画を行う中で結果的に生じてしまったことである。そして、再発してしまつた以上、平成15年2月21日時点でサンディミュン再投与を行つていたか否かにかかわらず、亡<sup>〇</sup>は再び入通院を伴う闘病生活に入らざるを得なかつたといふことができる。前記のとおり、平成15年2月21日時点でサンディミュン再投与を行つていた場合、その後の病状の推移は現実が生じた同年10月14日の死亡に至るまでの推移と同じではな

るので、サンディミュンの再投与を一定期間（1.2週間程度）行い、再投与が有効な場合には投与を継続するという医学的知見（乙B3別紙資料5）がある。また、より最近（平成22年）の知見では、一般に自己免疫疾患では発病から治療までの期間が短ければ短いほど寛解率が高いことが知られているとされ、初期治療における軽症、中等症の段階で患者が敢えて治療を希望しない場合には、やや重症となるまで無治療で経過を見てもよいとする知見も維持されている一方、その場合、免疫抑制療法の治療が遅れることによつて治療効果が下がる可能性があることを説明する必要があるとされていることも前記のとおりである（乙B7、相当因果関係の有無は客観的な問題であるから、前記知見が平成22年の知見であるとしても、これを前提とすることに何ら問題はない。）。

以上によると、中等症の段階で免疫抑制療法による治療を開始した場合と重症の段階で同治療を開始した場合とを比較すると、一般的にその予後に有意な差があるという医学的知見があるといふことができる。したがつて、亡<sup>〇</sup>は、平成15年2月21日時点のサンディミュン再投与義務違反の結果、再投与が行われていた場合と比較して再生不良性貧血の程度の悪化が進み、合併症である肺炎が直接の原因となつて、同年10月14日に死亡したのであつて、平成15年2月21日の時点におけるサンディミュン不投与と亡<sup>〇</sup>の同年10月14日の時点における死亡との間には、相当因果関係があると認められる。

なお、前記のとおり、本件鑑定が、平成15年2月21日の時点においてサンディミュンの再投与を行つていたとしても「再生不良性貧血の病状が改善する可能性」については疑問があるとして、結局、亡<sup>〇</sup>の本件投薬中止計画以前の状態にまで回復したといふ可能性が高いという立証はないといふべきであるが（前記の中尾医師は、まだ間に合つたはずであるとの意見を述べているが、亡<sup>〇</sup>が本件投薬中止計画以前の状態にまで回復したはずであると断言しているわけではない。）、平成15年2月21日の時点でサンディミュ

かったとはいえるから、入通院に伴う精神的苦痛の程度が異なっていた可能性はあるが、反面、更に長期間の闘病生活が続いたと考えられるのであって、その精神的苦痛の程度の差異を測ることはできない。

よって、入通院の精神的苦痛については、平成15年2月21日時点のサンディミュン再投与義務違反との間に相当因果関係を認めることはできない。

(2) 亡の死亡慰謝料について

前記のとおり、亡は、平成15年2月21日時点のサンディミュン再投与義務違反の結果、再投与が行われていた場合と比較して再生不良性貧血の程度の悪化が進み、合併症である肺炎が原因で同年10月14日に死亡したから、同日の死亡についての精神的苦痛に対する慰謝料請求が認容されるべきである。その額は、本件に現れた一切の事情を考慮し、2000万円をもって相当と認める。

(3) 亡の死亡による逸失利益について

前記3のとおり、平成15年2月21日の時点で亡にサンディミュン再投与が行われていれば、同年10月14日に亡が死亡することはなかったと認めるのが相当であるが、その後、亡の再生不良性貧血の病状が改善する可能性があったかどうかには疑問があり、本件全証拠によっても、その後の就労が可能であったと認めるに足りない。よって、平成15年2月21日の時点におけるサンディミュン再投与義務違反との間に相当因果関係のある逸失利益は、これを認めることができない。

(4) 控訴人が負担した葬儀費用について

弁論の全趣旨によると、控訴人が亡の葬儀費用を負担していることが認められるところ、相当因果関係のある葬儀費用として150万円を認める。

(5) 相続

前記(2)の亡の死亡慰謝料請求権については、亡の夫である控

鑑定書

山形地方裁判所

平成21年(ワ)第586号

鑑定書

平成25年10月28日

鑑定人 白杵憲祐

第1 鑑定事項

1 再生不良性貧血の患者一般について

(1) 平成14、15年当時、サンディイミューンの投与中止後の経過観察の在り方はどのようなものですか？

(2) 平成14、15年当時、サンディイミューンの投与中止後、再生不良性貧血が悪化又は再発した場合の再投与の基準はありましたか。ある場合には、どのような基準ですか。また、ない場合には、再投与についてどのような判断要素が考えられますか。

2 亡 のケースについて

亡 のケースにおいても、サンディイミューンの投与中止後の経過観察の在り方及び再投与の基準又は判断要素について、上記(1)、(2)と同様に考えてよいのですか。

3 亡 に対する平成15年1月10日又は2月21日時点での治療について

(1) 被告医師は、平成15年1月10日又は2月21日時点で、当時の医療水準に基づいて一般的な医師であればなすべき治療として、サンディイミューンの再投与をしなければならなかったと考えられますか。

(2) 被告医師は、平成15年1月10日または2月21日時点で、当時の医療水準に基づいて一般的な医師であればなすべき治療として、サンディイミューンの再投与が必要かどうかを判断するために、どのような血球の値を検査してまいりましたか。また、同時点において、好中球の検査を行なっていたにもかかわらず、更に網状赤血球の数値の検査は必須だった(行なわれなければならなかった)と考えられますか。

第2 鑑定結果

1 鑑定事項1について

(1) (結論) 平成14、15年当時のサンディイミューンの投与中止後の経過観察は、赤血球数 400~350 万/μl (男性 400 万/μl、女性 350 万/μl)、ヘモグロビン濃度 11~10g/dl、7g/dl、網赤血球数 6 万/μl、2 万/μl、血小板数 10 万/μl、5 万/μl、2 万/μl、0.5 万/μl、白血球数 4000/μl、顆粒球数 1000/μl、500/μl、200/μl を注目すべき値として血算(血球の値)と症状を観察し、症状と血算の程度と変化の速度に応じて観察間隔を延長短縮して、治療方針を変更すべきと考えられる時点まで行なうというものでした。

(理由) 経過観察は、病状が安定していることの確認と再発の場合の対処を目的としています。そのためには、病状の程度と変化の速度を観察することが必要でした。

病状の程度の判断は、無症状の場合には、再生不良性貧血の診断基準(別紙1、29頁)の血球の値、重症度基準(別紙2、12頁)における各重症度の血球の値、輸血基準(乙B第6号証の2、71頁、81頁)の血球の値が通り所となります。これらの値よりも低下することで病状の悪化と捉えられます。すなわち、再生不良性貧血の診断基準(別紙1、29頁)では、赤血球数 400~350 万/μl (男性 400 万/μl、女性 350 万/μl)、白血球数 4000/μl、血小板数 10 万/μl であり、赤血球数よりもヘモグロビン濃度を実際には見ることが多く、ヘモグロビン濃度 11~10g/dl 程度を目安にしていましました。再生不良性貧血の重症度基準(別紙2、12頁)では網赤血球数 6 万/μl、2 万/μl、血小板数 15 万/μl、2 万/μl、顆粒球 1000/μl、500/μl、200/μl であり、輸血基準(乙B第6号証の2、71頁、81頁)ではヘモグロビン濃度 7g/dl、血小板数 0.5 万/μl でありました。

また、病状が安定していても血球の値はある程度、変動します。そこで、診察時点において、それまでの血球の値の変動の振幅をみて、その診察時点の血球の値がその振幅よりも逸脱して低下している場合も病状の悪化と捉えます。

以上から病状の安定している時には定期的に診察を行い、病状の悪化がみられると考えられる場合には、病状の悪化時点の前後の血球の値の変化とその診察間隔から、その後の病状の変化を推定して、治療方針の変更や輸血が必要と予想される時点より前に診察を行なうように観察間隔を調整しておりました。

(2) (結論) 平成14、15年当時、サンディイミューンの投与中止後、再生不良

の併用を行なうと治療中止できる可能性、抗胸腺細胞グロブリンの投与には入院を必要とすること、骨髄移植では完治する可能性、骨髄移植では治療関連死の可能性があること（別紙1の32頁）、などを考慮していずれかの治療を選択していました。

再発時の重症度から、中等症ではサンディミュンの併用あるいは抗胸腺細胞グロブリン療法、重症ではサンディミュンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法、あるいは骨髄移植が出来る状態であれば骨髄移植が考えられます。

## 2 鑑定事項2について

（結論）本症例のケースにおいても、サンディミュンの投与中止後の経過観察の在り方及び再投与の基準又は判断要素について、上記(1)と同様に考えてよいと思います。

例については、概ね同様に考えてよいと思われれます。本症例が平成15年2～8月当時51才であったこと、抗胸腺細胞グロブリン未投与、大量の輸血歴があったことから、治療の選択肢はサンディミュンの再投与とサンディミュンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法と考えます。なお、骨髄移植を考慮することは不適當ではなかったと考えます。

（理由）骨髄移植では、45～50才以上では治療関連死亡が多いこと、頻回の輸血を受けた患者では生着不全が多いことなどが知られていました（別紙5、49頁、50頁）。そこで、本症例では骨髄移植の成功率は必ずしも高くなく、それに引き換えて抗胸腺細胞グロブリンの投与歴がないこと、以前にサンディミュンの投与で効果がみられていたことから、本症例における治療選択肢としてはサンディミュンの再投与とサンディミュンと抗胸腺細胞グロブリンの併用が考えられます。しかしながら、50才以上の患者に対する骨髄移植の成功例も報告されており、骨髄移植を選択肢とすることは必ずしも不適切とはいえないかかったと考えます（別紙5の50頁）。

## 3 鑑定事項3について

(1)（結論）平成15年1月10日では血小板数が9.7万/μlから再発と考えられますが断定までできず、被告医師はサンディミュンの再投与をしなければならなかったとは言えないと考えます。

2月21日時点では再発は明らかです。再発後の治療方針として①サンディミ

ュンが悪化又は再発した場合の再投与の基準といえるガイドライン、除菌剤針はありませんでした。

再投与の判断要素として、サンディミュンの再投与、抗胸腺細胞グロブリンとサンディミュンの併用療法、蛋白同化ホルモン療法、同種骨髄移植、経過観察のみのいずれを行うか、それぞれ長所と短所、そしてそれぞれの有効性、症例の重症度、病状の変化の速度が判断要素と考えられます。

（理由）再発時の治療指針はありませんでした。全く治療を受けたことの無い（理由）初めて治療を受ける症例に行なう治療を初期治療と言いますが、当時の初期治療の標準的な治療（別紙1の32～33頁）とそれまでの患者の経過が、再発時の治療方針の判断の参考になります。

サンディミュンの投与中止後の再発では、まず、治療を必要とするか、あるいは経過観察のみという選択があります。軽症あるいは輸血を必要としない中等症で、病状の変化の速度から考えてそれ以上の病状の進行の可能性がないかあっても少ないと推定される場合には経過観察のみという選択肢もあります。

病状が重症や「やや重症」であるか、病状の変化の速度から推定して早晩、やや重症以上に悪化すると推定される場合には中等症の時点で、治療を開始することも考えられます。

初期治療に関して平成8年には治療指針（案）が作成されており（別紙3、9頁）、それによると46歳以上の重症の再生不良性貧血に対する初期治療は抗胸腺細胞グロブリンまたはサンディミュンの投与で、中等症に対しては抗胸腺細胞グロブリンの投与、軽症に対しては蛋白同化ホルモン療法でした。その後、抗胸腺細胞グロブリンとシクロスポリン（サンディミュン）それぞれの単独よりもはるかに優れた抗胸腺細胞グロブリンとサンディミュンの併用の成績が報告されて、我が国でも40～50歳以上の重症の患者に対する初期治療は抗胸腺細胞グロブリンとサンディミュンの併用、中等症の場合にはサンディミュンあるいは抗胸腺細胞グロブリン療法が標準的な治療法となっていました（別紙1の32～33頁、別紙4の5頁、9頁）。

サンディミュン投与中止後の再発ではそれまでにサンディミュンで効果があつたことになり、サンディミュンの投与再開が考えられますし、また、抗胸腺細胞グロブリンとサンディミュンの併用療法、骨髄移植が考えられます。腎機能の状態とサンディミュンの副作用、サンディミュンの再投与では効果がみられても治療を中止できない可能性、抗胸腺細胞グロブリンとサンディミュ

エン再開と②サンディミューンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法が考えられます。①サンディミューン再開を考えるのであれば、すでに中等症になっており、2月21日時点で再投与をすべきだと考えられます。また、再発時に②サンディミューンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法を考えていたのであれば、重症になるまで経過を観察することも妥当であったと思われま。

(理由)平成14年1年間の血小板数の変動の範囲は12.7万~17.3万/ $\mu$ lであり、平成15年1月10日の4週間前の外来の15.1万/ $\mu$ lから9.7万/ $\mu$ lに低下しているのはそれまでの振幅から逸脱しており、また、再生不良性貧血の診断基準の条件の一つである血小板数10万/ $\mu$ lを下回っており、再発と考えられますが、血小板数10万/ $\mu$ lをわずかに下回っているだけであり、再発と断定までは出来ないと考えます。再発疑いの状態であり、それまでの診察の間隔と同じ4週間後の2月7日、あるいはそれよりも早期にも再度、診察を行なって再発を確かめることが適切であったと考えます。

平成15年2月21日時点では、再生不良性貧血の重症度分類で軽症から中等症に進行しており、再発は明らかでした。当時の初期治療の標準的な治療はサンディミューンあるいは抗胸腺細胞グロブリンの投与でした。本症例には腎障害がなく、以前の投与でサンディミューンによる腎障害がみられていないこと、以前はサンディミューンで効果がみられていたこと、抗胸腺細胞グロブリン投与では入院が必要であることから、中等症の治療として①サンディミューンを再開することが考えられます。1月10日からの6週間で血小板数は9.7万/ $\mu$ lから2.9万/ $\mu$ lへと6.8万/ $\mu$ l減少しており、好中球数は1780/ $\mu$ lから870/ $\mu$ lへと半数以下に減少しており、平成14年12月13日までの病状とは異なる変化がおきていることは明らかです。平成15年2月21日はその薬化の中において中等症であったというに過ぎず、重症あるいは最重症に進展する可能性を考慮することが妥当であったと考えます。また、再発時に②サンディミューンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法を考えていたのであれば、重症になるまで経過を観察することも妥当であると思われま。その場合には、1週間、遅くとも2週間後には毎度、診察を行なうべきであったと考えます。なお、被告医師は軽症から中等症に進行した平成15年2月21日にボソノールを減量してあり、中等症のままにとどまると考える材料はなく、中等症~軽症の輸血を必要としない状態に維持されるという可能性を考えるべき状態ではなかったと思います。ですから、2月22日にサンディミューンの再投与を行なう、あるいはその後にサンディミューンと

抗胸腺細胞グロブリンの併用療法を行なうことを準備することが適切であったと考えます。また、骨髄移植を考慮することは2の②で述べましたように不適切ではなかったと考えます。

なお、本症例では以前にサンディミューンの投与によって効果がみられていたが、平成15年1月10日から2月には急速な病状の進行がみられていますので、2月21日にサンディミューンの再投与を行なうてもその効果には疑問があります。

(2) (結論) 被告医師は、平成15年1月10日または2月21日時点で、白血球数、好中球数、ヘモグロビン濃度、血小板数の値を検査していました。同時点のみでの網赤血球の数値の検査は必ずしも必須ではなかったと考えます。(理由) 好中球の検査に加えて網赤血球の数値はとも参考にはなりません。平成15年1月10日時点では、網赤血球数がいかなる値であっても再生不良性貧血の重症度は軽症で変わらないので、必ずしも必須とは言えないと考えま

す。同様に、平成15年2月21日時点では、網赤血球数がいかなる値であっても再生不良性貧血の重症度は中等症で変わらないので、必ずしも必須とは言えないと考えま。なお、平成15年1月10日以前から網赤血球数を調べていければ平成15年1月10日の時点で網赤血球数が、それ以前の値の変動の振幅から逸脱してい

て再発と断定でき治療方針を変更する機会があった可能性は考えられます。

### 第3 受領した資料以外の鑑定資料

1. 中尾眞二、再生不良性貧血、日本内科学会雑誌 第88巻 第6号 平成11年11月11日 1999; 88: 986-991.

2. 瀧口秀明、平成10年度年次総括報告、厚生省特定疾患 血液系疾患調査研究 班 特発性造血障害分科会 平成10年研究業績報告書 分科会長 瀧口秀昭 平成11年3月 5-17頁.

3. 瀧口秀明、平成8年度年次総括報告、厚生省特定疾患 血液系疾患調査研究 班 特発性造血障害分科会 平成8年研究業績報告書 分科会長 瀧口秀昭 平成

9年3月 5・9頁.

4. 瀧口秀明. 平成10年度透析研究報告(重点研究事業) 分科会長 瀧口秀昭. 再生不良性貧血について治療薬の組み合わせを評価する多施設共同研究 臨床試験実地計画書. 厚生省重点研究事業 再生不良性貧血について治療薬の組み合わせを評価する多施設共同研究 平成11年3月 8-16頁.

5. 西田徹也, 小寺良尚. 再生不良性貧血の同種骨髄移植の現状と将来. 日常診療と血液 1998; 8(3): 1025-1029.

補充鑑定書

山形地方裁判所

平成21年(ワ)第586号

補充鑑定書

平成26年6月28日

鑑定人 白杵登祐

第1. 補充鑑定事項

1 鑑定書3頁15行目以下に、「病状が重症や『やや重症』であるか、病状の変化の速度から推定して早晚、やや重症以上に悪化すると推定される場合には中等症の時点で、治療を開始することも考えられます。」との記載があります。

これは、平成15年2月当時の医療水準を前提として、一般の医師であれば「病状の変化の速度から推定して早晚、やや重症以上に悪化すると推定される場合には中等症の時点で」サンディミュンの再投与をすることが当然であり、再投与をしなければならなかったということですが、それとも、同時点で再投与をしなければならなかったとまではいえぬものの、再投与をしてよかったと考えられるということですか。

前者である場合には、文献上の根拠等のエビデンスを示してお答えください。

2 鑑定書4頁最終行以下に、「2月21日時点では再発は明らかです。再発後の治療方針として①サンディミュン再開と②サンディミュンと抗腫瘍細胞グロブリンの併用療法が考えられます。③サンディミュン再開を考慮するのであれば、すでに中等症になっており、2月21日時点で再投与をすべきだったと考えられます。」と、同5頁14行目以下に、「平成15年2月21日時点では、再生不良性貧血の重症度分類で軽症から中等症に進行しており、再発は明らかでした。当時の初期治療の標準的な治療はサンディミュンあるいは抗腫瘍細胞グロブリンの投与でした。本症例には腎障害がなく、以前の投与でサンディミュンによる腎障害がみられていないこと、以前にはサンディミ

ュンで効果がみられていたこと、抗腫瘍細胞グロブリン投与では入院が必要であることから、中等症の治療として①サンディミュンを再開することが考えられます。」と、同頁の下から2行目以下に、「2月22日にサンディミュンの再投与を行なう……ことが適宜であったと考えます。」と、それぞれ記載があります。

平成15年2月21日時点でのサンディミュンの再投与については、同月当時の医療水準を前提として、一般の医師であれば2月21日に再投与をするのが当然であり、再投与をしなければならなかつたにもかかわらず、再投与をしなければならなかったことですか、それとも、再投与をしなければならなかつたとまではいえぬものの、再投与をしてよかつたと考えられるということですか。

前者である場合には、文献上の根拠等のエビデンスを示してお答えください。

3 鑑定書6頁6行目以下に、「2月21日にサンディミュンの再投与を行なつてもその効果には疑問があります」との記載があります。

これは、①サンディミュンを再投与しても亡 が平成15年10月14日時点で生存していた可能性すら疑わしいということでしょうか、それとも、②同時点で生存していた可能性があるけれども再生不良性貧血の病状が改善する可能性があつたかどうかには疑問があるということでしょうか。

本件における平成15年4月4日の再投与以降の経過（同年6月20日にクレアチニンの値が1.2日となり、同月27日にはサンディミュンの減量を行っている等の経過）を踏まえてお答えください。

また、②である場合には、同年10月14日時点で生存していた可能性は、具体的にはどの程度ですか。症例数や具体的症例などのエビデンスがあれば、それもお示しください。

第2 補充鑑定結果

1 補充鑑定事項1について

(結論) 病状の変化の速度から推定して早晚、やや重症以上に悪化すると推定される場合には中等症の時点で再投与をしなければならなかつたことまではいえぬものの、再投与をしてよかつたと考えられます。

(理由) 平成15年2月当時、サンディエイムニの投与中止後、再生不良性貧血が悪化又は再発した場合の再投与の基準がなかったため、再投与について考えられる判断要素として、それまでの患者の経過が再発時の治療方針の判断の参考になります。

初期治療に関して平成8年には治療指針(案)が作成されて(別紙3、9頁)、その後、抗胸腺細胞グロブリンとシクロスポリン(サンディエイムニ)それぞれが単独よりもはるかに優れた抗胸腺細胞グロブリンとサンディエイムニの併用の成績が報告されて、重症の患者に対する初期治療は抗胸腺細胞グロブリンとサンディエイムニの併用、中等症の場合にはサンディエイムニあるいは抗胸腺細胞グロブリン療法が標準的な治療法となっていました。(別紙1の32～33頁、別紙4の5頁、9頁)。

再発時の重症度から、中等症ではサンディエイムニあるいは抗胸腺細胞グロブリン療法、重症ではサンディエイムニと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法、あるいは骨髄移植が出来る状態であれば骨髄移植が考えられます。

サンディエイムニ投与中止後の再発ではそれまでにサンディエイムニで効果があったことになり、サンディエイムニの投与再開が考えられます。また、サンディエイムニ投与中止後の再発ではサンディエイムニ依存性を示唆することから、治癒を旨として抗胸腺細胞グロブリンとサンディエイムニの併用療法あるいは骨髄移植への治療法の変更が考えられます。

## 2 補充鑑定事項2について

(結論) 平成15年2月21日時点の診察のみをとらえていえば、再投与をしなればならなかったとまではいえないものの、再投与をしてもよかつたと考えられます。

(理由) 平成15年2月21日時点では再発は明らかです。再発後の治療方針として①サンディエイムニ再開と②サンディエイムニと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法が考えられます。①サンディエイムニ再開を考えるのであれば、すでに中等症になっており、2月21日時点で再投与をすべきだったと考えられます。また、再発時に②サンディエイムニと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法を考えていたのであれば、重症になるまで経過を観察することも妥当であったと思われると思います。また、重症になった場合に骨髄移植を選択肢とすることは必ずしも不適切とはいえないかつたと考えられます。

## 3 鑑定事項3について

(結論) 平成15年2月21日にサンディエイムニの再投与を行なっているも、同年10月14日時点では生存していた可能性はあるけれども再生不良性貧血の病状が改善する可能性があつたかどうかには疑問があるということです。なお、病状の改善がみられなかつたとすると同年10月14日時点で生存していた可能性は、具体的には89～50%以下です。

(理由) 実際に平成15年4月4日にサンディエイムニの投与が再開されていますが、同年10月14日に至るまで再生不良性貧血の病状は改善していません。

また、前回のサンディエイムニの減量(平成10年1月28日)で悪化した際には、同年6月12日には再生不良性貧血のやや重症(あるいは同年7月24日に重症であつた可能性[血小板数1.8万/μL、網赤血球数は未検査]があります)に悪化し、サンディエイムニ投与量の増量を同年6月12日に開始しています。増量開始後に再生不良性貧血の病状が中等症にまで改善したのは同年12月から翌年1月頃であり、サンディエイムニの増量から改善までの期間は約6～7ヶ月と長期間を要してしまいました。平成15年の再生不良性貧血の増悪時には重症度は最重症になっており、平成10年の増悪時よりも重症度が増していたことから、平成10年の増悪時と同じ期間で病状が改善する可能性は少ないと考えられます。なお、平成10年の増悪時の病状の改善には、サンディエイムニは減量前の2倍の用量を要してしまいました。一方、平成15年の増悪時には、サンディエイムニ投与再開後の同年6月にクレアチニン値の上昇によって減量前よりも少ない量に減量を余儀なくされており、病状の改善の可能性はさらに少ないと考えられます。

生存に関しては、米国のNIHに入院した重症再生不良性貧血の症例の年代別生存率の報告があり(別紙6)、その中で2002年11月～2008年4月の免疫抑制療法に不応性の例の6ヶ月生存率は89%と報告されており(別紙6、733頁Figure 2の最下段左の図)、最重症の生存率はそれよりも不良であると考えられます。最重症例については、1988年にヨーロッパのグループから重症再生不良性貧血に対する骨髄移植と免疫抑制療法の報告があり(別紙7)、その中で好中球数200未満の最重症例の免疫抑制療法と骨髄移植のそれぞれの生存曲線が呈示されており(別紙7、180頁Figure 5)、それによると21～50才の最重症の例の6ヶ月生存率は50～60%程度であり、51才の生存率はそれよりも不良であると考えられます。

## 第3 受領した資料以外の鑑定資料

6. Valdez JM, Scheinberg P, Nunez O, Wu CO, Young NS, Walsh TJ.

Decreased infection-related mortality and improved survival in severe aplastic anemia in the past two decades. *Clin Infect Dis.* 2011, 52(6): 726-35.

7. Bacigalupo A, Eaves J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, Congiu M, De Planque MM, Ernst P, McCann S, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol.* 1988, 70(2): 177-82.

# 特集 貧血：診断と治療の進歩

## トピックス

### II. 診断と治療の実際

#### 3. 造血障害

##### 1) 再生不良性貧血

中尾 真二

#### 要 旨

再生不良性貧血は、何らかの原因によって造血幹細胞が減少し、その結果骨髓の低形成と汎血球減少を来す一つ症候群である。重症度によって経過や予後はまったく異なる。かつては難病と考えられていたが、最近の免疫抑制療法や支持療法によって、発症後早期に適切な治療を行えば大多数の患者で寛解が得られるようになってきている。このため、重症度を正確に評価したうえで、病態に応じた治療をできるだけ早期に開始することが重要である。

〔日内会誌 88：986-991, 1999〕

Key words: 造血幹細胞, 抗原特異的T細胞, 免疫抑制療法, 骨髄移植

#### はじめに

再生不良性貧血は、病名の示す通り、かつては難治性の血液疾患の代表であった。現在でも治りにくい病気であることには変わりはないが、血小板輸血や顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) などの支持療法や骨髄移植の進歩と、免疫抑制療法の導入によって、患者の長期予後は飛躍的に改善された。最近では、血液疾患の中でも藥物療法の効果がもつとも期待できる病気の一つになったといっても過言ではない。一方、治療方法が進歩したとはいえ、治療に対する反応性が著しく低下する。また、ひとくちに再生不良性貧血といっても、重症度や汎血球減少の進行速度などによって病気の性格はまったく異なる

なお しんじ: 金沢大学第三内科

表 1. 再生不良性貧血の診断基準<sup>1)</sup>

1. 再生不良性貧血患者では一般臨床所見として貧血、出血傾向、ときに発熱を呈する。
2. 末梢血において汎血球減少症を認める。  
注 1) 汎血球減少症とは成人で赤血球数が男性  $400 \times 10^9/\mu\text{l}$ 、女性  $350 \times 10^9/\mu\text{l}$  未満、白血球数  $4000/\mu\text{l}$  未満、血小板数  $10 \times 10^9/\mu\text{l}$  未満の状態を指している。
3. 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。他の原因疾患とは、白血病、骨髄異形成症候群、巨赤芽球性貧血、骨髄線維症、癌の骨髄転移、多発性骨髄腫、Banti 症候群、悪性リンパ腫、感染症などをいふ。
4. 汎血球減少に、下記のような検査成績が加われば診断の確実性が増加する。
  - 1) 末梢血における相対的リンパ球の増加。
  - 2) 末梢血の網赤血球数割合が正常よりも増加していない(絶対数=赤血球数×%)。
  - 3) 骨髄穿刺所見で細胞数が原則として減少するが、減少がみられない場合でも巨核球の減少とリンパ球比率の増加を認める。なお、造血細胞の異形成は顕著でない。
  - 4) 骨髄生検所見で造血細胞の減少。
  - 5) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下。
  - 6) 放射線法の血球中からの消失時間 (FIT) の延長と赤血球交換率 (RIT) の低下。
5. 診断に際してはまず 1. 2. による再生不良性貧血を疑い、3. によって他の疾患を除外し、4. によってさらに診断が確定なものと成る。しかしながら 4. の所見がすべてそろっていないなければ診断ができないことはなく、治療に対する反応などを含めた経過の観察によって確定診断に到達する。

表 2. 再生不良性貧血の重症度分類<sup>1)</sup>

重症	骨髄が低形成で、少なくとも下記の 2 項目を満たすもの
重症度	顆粒球 $< 500/\mu\text{l}$
	血小板 $< 20000/\mu\text{l}$
	網赤血球 $< 20000/\mu\text{l}$
中等症	少なくとも下記の 2 項目を満たすもの
	顆粒球 $< 1000/\mu\text{l}$
	血小板 $< 50000/\mu\text{l}$
	網赤血球 $< 60000/\mu\text{l}$
軽症	ただし、上記の重症に該当するものを除く) (ただし、上記以外のもの)

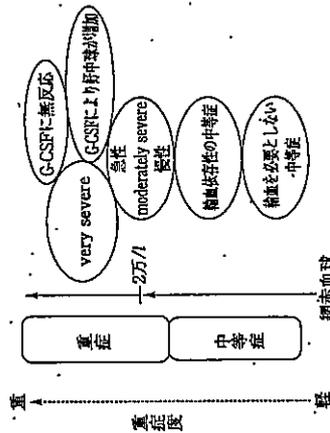


図 1. 再生不良性貧血の分類

のは抗生物質のクロラムフェニコロールくらいで、他の大部分は臨床経過から推測されたものである。薬剤性が疑われたとしても、薬剤の影響が除かれれば骨髄が回復するというわけではなく、病態としては特発性と変わりはない。再生不良性貧血の発症に性差はなく、年齢別の罹患率では 50-60 歳代にピークがある。

#### 2. 重症度分類

表 2 に示す厚生省特定疾患特発性造血性造血障害調査研究班の基準によって重症、中等症、軽症に

分けられる。好中球数が  $200/\mu\text{l}$  以下の再生不良性貧血は、重症例の中でも予後が悪いため very severe form として分けることがある。このような診断時の汎血球減少の程度に加えて血球減少の進行速度や、G-CSF に対する反応性の有無も予後を大きく左右する。これらを加味した重症度の分類を図 1 に示す。検診で汎血球減少を初めて指摘されたような自覚症状に乏しい例は一般に治療に反応しやすく予後も良好である。逆に動悸・息切れや、出血、発熱などが急に出現した例では、診断時の血球減少の程度が軽く

でも治療に難渋することが多い。

### 3. 病態発生

未知のウイルスによる感染、薬剤・環境因子への曝露、などが引き金になり、造血幹細胞自身の質的異常 (I型再生不良性貧血) や造血幹細胞に対する免疫反応 (II型再生不良性貧血) が誘発されるのではないかと想像されているが、実体は不明である (図2)<sup>2)</sup>。

造血幹細胞の質的異常の存在は、骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) や発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) の中に、汎血球減少と骨髓異形成を呈する、再生不良性貧血とまぎらわしい例があること、再生不良性貧血の長期生存者の中にMDSやPNH、ときに骨髓性白血病に移行する例があること、造血幹細胞の遺伝子異常によって発症する先天性の再生不良性貧血 (ファンコニー貧血) が存在すること、などから想像されている。ただし、のちに述べる免疫抑制療法がMDSのなかりの例に対して奏効することから、造血幹細胞の質的異常を持つ例であっても、免疫学的な造血抑制機序が併存している可能性がある。

免疫学的機序、とくにTリンパ球による造血幹細胞の傷害は、抗胸腺細胞グロブリンantithymocyte globulin (ATG) やシクロロスポリンなどの免疫抑制剤が、再生不良性貧血患者の半数以上に奏効することから推測されてきた。シクロスポリンが効きやすいタイプの再生不良性貧血患者では、特定のHLA-DRB1対立遺伝子 (DRB1\*1501) を保有する頻度が高いことや、造血前駆細胞を特異的に認識するT細胞クローンが、患者の骨髓中に存在することなどは、T細胞による造血幹細胞の傷害機序の存在を支持している。

造血を支持するstroma細胞に異常のみられ例も報告されているが、造血幹細胞の補充療

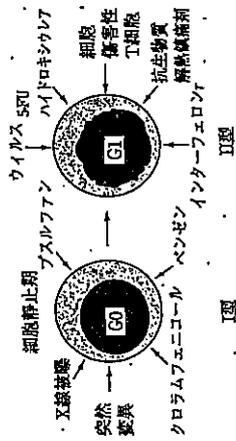


図2. 傷害される造血幹細胞の細胞周期による再生不良性貧血の分類

法である同種骨髄移植がほとんどの患者に奏効することから、主要な原因とは考えられていない。

### 4. 免疫病態の多様性

これらの発症機序の中で、もっとも重要と考えられているのは、免疫学的機序による造血の抑制である。後述するように、ATGとシクロスポリンを併用した強力な免疫抑制療法が概ね80%の重症患者に寛解をもたらしことから、免疫学的な機序はほとんどの再生不良性貧血例の発症に多かれ少なかれ関与していると考えられる。この免疫学的発症機序を明らかにするため、さまざまな検討が行われてきた。その結果再生不良性貧血では、T細胞が活性化状態あるいは活性化の準備状態にあるものが多く、そのためにインターフェロンやTNFなどの造血抑制性サイトカインが産生されやすいことが示された。しかし、再生不良性貧血が、何らかの抗原刺激が引き金となって引き起こされるという証拠は今のところほとんど得られていない。

筆者らは最近、再生不良性貧血の発症に抗原特異的なT細胞がどの程度関与しているかを明らかにするために、治療前の患者骨髓についてT細胞のレパトアを検討した<sup>3)</sup>。図3は、T細胞レセプターβ鎖の可変領域 (BV) で定義されるT細胞ファミリーの中で、抗原に対応してクローン性に増殖しているT細胞がどの程度存在

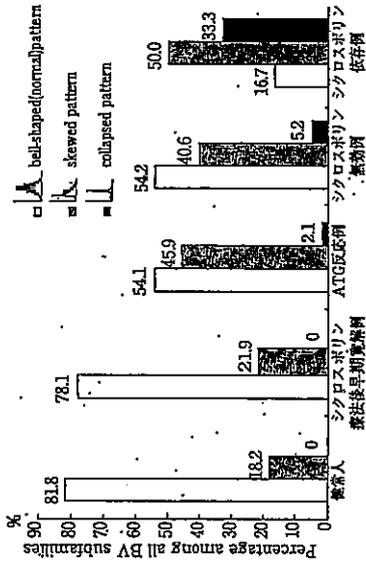


図3. 再生不良性貧血患者骨髓におけるT細胞レパトアの異常な4種類のT細胞レセプターβ鎖BVファミリーが示すCDR3サイズ分布を3パターンに分類し、各パターンの占める割合を、治療に対する反応別にプロットした。

するかを、CDR3サイズ分布解析法を用いて調べたものである。免疫抑制療法後に改善した例であっても、シクロスポリンやATGによって早期に寛解が得られた例では、抗原特異的なT細胞の増殖はほとんど観察されない。しかし、造血能がシクロスポリンに依存性に回復する、いわゆるシクロスポリン依存性再生不良性貧血では、T細胞のクローン性増殖の存在を示すCDR3サイズパターンの異常が多く、T細胞ファミリーに認められた。したがって、免疫抑制療法が奏効する再生不良性貧血であっても、その病態は単一では無く、抗原に特異的なT細胞応答が病態に関与しているのは、主としてシクロスポリン依存性の再生不良性貧血であると考えられた。

### 5. 症状・検査成績と鑑別診断

主要症状は顔面蒼白、息切れ、動悸、めまい、などの貧血症状と、皮下出血斑、歯肉出血、鼻出血などの出血傾向である。好中球減少の強い例では発熱を認める。検査成績では表1の4に加え、血中エリスロポエチン値・顆粒球コロニー刺激因子granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 値の著増、<sup>125</sup>Iによる骨髓シ

ンチグラフィでの全身の骨髄への取込みの低下、MRIのshort T1 IR法による胸腰椎の均一な低信号、などが診断の参考となる。再生不良性貧血患者の10~20%では、PNHの性格を持つGPIIb/IIIa膜蛋白欠損顆粒球が初診時から検出される。最近の報告では、このような診断時のPNH血球の存在がPNHへの移行を予測するとされている。

再生不良性貧血の診断は、表1に示すほかの疾患を除外して初めて確定される。鑑別が難しいのは骨髓が低形成性の不応性貧血である。免疫抑制療法が奏効しやすい再生不良性貧血は赤芽球系の異形成を示すことが多いので、とくに不応性貧血と混同しやすい。このため、骨髓に赤芽球の異形成があっても巨核球がほとんど見られない場合には、積極的に不応性貧血とはせず、再生不良性貧血として経過をみるべきである。

### 6. 治療と予後

#### 1) 治療

治療の対症になるのは重症型と、中等症のうち輸血を必要とするか、または高度の血小板減少を認める例である。原則として、進行が遅く、

3) 予後

発症後早期に的確な免疫抑制療法や骨髄移植を行えば8割以上が輸血不要となるまで改善する。G-CSFを投与しても好中球が増えない重症症例は、早期に骨髄移植が行なわれれば感染症のため死亡することが多い。一部の重症例や、発症後長期間を経過した患者は免疫抑制療法に抵抗し、定期的な赤血球・血小板輸血を必要とする。赤血球輸血が重なるため糖尿病・心不全・肝障害などのヘモクロマトーシスの症状が進行する。また、免疫抑制療法により改善した再生不良性貧血患者のかかりの例がPNHやMDS・急性骨髄性白血病に移行することが問題となっている。とくに、7種染色体の欠失をもつMDS・白血病は予後が極めて悪いので、寛解が得られたのちも定期的に染色体を調べる必要がある。

文 献

- 1) 高久史郎:再生不良性貧血分科会報告。厚生省特定疾患特発性造血系疾患研究班平成元年年度研究業績報告書, 1990, p57-58.
- 2) Young NS, Alter BP: Aplastic Anemia. Acquired and Inherited. Philadelphia, P.A. Saunders, 1994.
- 3) Nakao S, et al: Identification of a specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporine-dependent aplastic anemia. Blood 84: 4257-4261, 1994.
- 4) Nakao S, et al: Isolation of a T-cell clone showing HLA-DRB1\*0405-restricted cytotoxicity for hematopoietic cells in a patient with aplastic anemia. Blood 89: 3691-3699, 1997.
- 5) Zeng WH, et al: Characterization of T-cell repertoire in the bone marrow of immune-mediated aplastic anemia: Evidence for the involvement of antigen-driven T cell response in cyclosporine-dependent aplastic anemia. Blood, in press.
- 6) Ohara A, et al: Myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia as a lateclonal complication in children with acquired aplastic anemia. Blood 90: 1009-1013, 1997.

治療法を行う。

(4) 好中球が皆無で、かつG-CSFに反応しない重症症例

免疫抑制療法の有効性が確立されていないので、HLAの一致する血縁ドナーがいれば直ちに骨髄移植を行う。非血縁ドナーからの移植は多くの場合間に合わないで、HLA不一致血縁ドナーからのT細胞除去移植やCD34陽性細胞移植も考慮する。

(5) 免疫抑制療法不応例に対する治療

免疫抑制療法の効果がなく、HLAの一致する血縁ドナーが得られない場合にはG-CSF・輸血による支持療法やアンドロジェンで経過を観察する。保険適用外であるがダナゾールは一部の例に著効を示すので、他剤が無効の場合にはもみる。初回のウマATG療法によってある程度の反応が得られた例では、ウマATGの再投与またはウサギATG投与(いずれも保険適用外)が奏効することもある。条件が整えば非血縁ドナーからの骨髄移植に踏み切る。

2) 骨髄移植の位置付け

若年(50歳以下)でHLAの一致する同胞ドナーが得られる場合には同種骨髄移植の適応がある。90%近い長期生存率が得られることから、重症の若年例では第一選択の治療法とされてきた。しかし最近では、免疫抑制療法によっても同程度の長期生存率が得られることが明らかになったため、同胞ドナーがいる場合でも、患者の希望や病状によっては免疫抑制療法を先行させることもある。表4のような、骨髄移植と免疫抑制療法のそれぞれの長所、短所を患者に良く説明したうえで治療方針を決定することが望ましい。非血縁ドナーからの骨髄移植は、拒絶や移植片対宿主病などによる移植後早期死亡の頻度が高いため、適用は免疫抑制療法などの不応例に限られる。

(1) 輸血が不要で、自覚症状の乏しい中等症または重症症例

シクロスポリン(6mg/kg/日前後を2カ月以上内服)またはメテノロンやオキシメトロン(0.5mg/kg/日)などの蛋白同化ホルモンの単独か、これらの併用療法を行う。2カ月以内に網赤血球数の上昇がなく汎血球減少が進行する場合には速やかにウマATG療法に移行する。表3に示すマーカーが陰性の場合には最初からATG療法を行う。

(2) 好中球>200/μLの重症例と輸血を必要とする中等症例

原則としてウマATG(15mg/kg/日を5日間点滴)とシクロスポリンの併用療法を行う。ウマの蛋白に対するアレルギー反応を抑えるためメチルプレドニゾンまたはプレドニゾロンを短期併用する。感染症のリスクが高い症例に対してはG-CSFを併用する。

(3) 好中球<200/μLの重症例

多くの場合感染症を併発している。G-CSFと抗生物質により感染を終息させたのち、ウマATG・シクロスポリン・G-CSFの3剤併用療法を行う。

表3. シクロスポリン療法に対する前反応性のマーカー

- ・骨髄単核細胞からのインターフェロニンγ cDNAの増幅
- ・骨髄中の赤芽球/顆粒球比率の上昇(>0.6)
- ・末梢血単核細胞中の熱ショック蛋白72の陽陽性(>30%)
- ・HLA-DRB1\*1501の保有
- ・GPIアンカー膜蛋白欠損好中球の存在

輸血に対する依存性が少ない例に対しては、治療毒性の少ない治療から開始する。逆に進行が早く、当初から赤血球だけでなく血小板の輸血も必要とするような重症例に対しては、最初から強力な免疫抑制療法が骨髄移植を行う。成人の重症再生不良性貧血に対するATG+シクロスポリンの治療効果がG-CSFによって改善されるかどうかを明らかにするため、厚生省特定疾患特発性造血系分科会(分科会要覧口秀昭)を中心とした多施設共同研究が現在進行中である。メチルプレドニゾン大量療法は中等症例に効果を示すことがあるが、毒性の割に効果が不確実であるため、ATGやシクロスポリンが使えるようになった現在では、第一選択の治療法ではない。

表4. 骨髄移植と免疫抑制療法の比較I.

骨髄移植と免疫抑制療法の比較I.		骨髄移植に有利な点	
骨髄移植	免疫抑制療法(ATG + CyA + G-CSF)	骨髄移植	免疫抑制療法(ATG + CyA + G-CSF)
造血回復の程度	ほぼ完全	造血回復の程度	多くの場合不完全
再発の危険性	低い	再発の危険性	高い
二次性MDSの危険性	ほとんどない	二次性MDSの危険性	高い(~15%)
造血回復までに要する期間	短い	造血回復までに要する期間	長い
入院期間	3カ月以上は必要	入院期間	免疫抑制療法(ATG + CyA + G-CSF)短期間
社会復帰までの期間	6カ月以上は必要	社会復帰までの期間	(CyA単独の場合不要)
治療関連死の可能性	5~10%	治療関連死の可能性	短い
不妊の可能性	高い	不妊の可能性	低い
回復後のQOL	GvHD合併では低い	回復後のQOL	低い
二次発がんの危険性	X線照射例では高い	二次発がんの危険性	MDS・PNHを誘発しなれば高い
			固形癌の合併はまれ。

厚生省特定疾患

血液系疾患調査研究班  
特発性造血障害分科会

平成十年度研究業績報告書

平成11年3月

分科会長 溝口 秀昭

I 平成10年度年次総括報告

分科会長 溝口 秀昭

東京女子医科大学血液内科学教室

# 平成10年度年次総括報告

分科会長 溝口 秀 昭  
(東京女子医科大学)

## I. 研究の目標

平成10年度は平成8年度から始まった当分科会の研究の最終年度であり、研究をまとめる方向へ持っていく。当分科会は再生不良性貧血(AA)、溶血性貧血(HA)、不応性貧血(MDS)、骨髄髄維症(MF)の疫学、病因、病態、診断、治療、予後などにつき研究の展開を図る。各疾患の研究目標は以下のごとくである。

### 1. すべての疾患に共通

- 1) 重症度基準の作成
- 2) 微生物群と協力し、特異性造血障害におけるウイルスの調査

### 2. 再生不良性貧血

本年度から計画していたは免疫抑制療法とG-CSFの併用療法の有用性の検討は重点研究の課題として採用されたので、ここで行うことになった。

- 1) 平成9年度には背景因子を明らかにするため、にケースコントロールスタディを開始したが、本年度はそれをまとめる。
- 2) 治療研究の一環として全国の対象症例の単クローン性造血(クロナリディ)の検索を東西の2施設行う。
- 3) G-CSF投与と染色体異常の発生の関係を明らかにする目的で全国的に調査を行う。
- 4) トロンボポエチンの有用性を明らかにする研究を行う。

### 3. 溶血性貧血

- 1) 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)
  - ① 自己抗体の認識する抗原の一部を同定したが、その検索を継続する。
  - ② AIHAの登録症例の長期の追跡調査を行い、長期の本症の病態の変化を明らかにする。

③ 抗体の検索の共同研究を行い、クームス試験陰性AIHAの診断基準を作成し、その病態を明らかにする。寒冷凝集素症の診断基準を作成する。

### 2) 発作性夜間へモグロビン尿症 (PNH)

- ① これまで行ってきた患者追跡調査を継続する。
- ② PIG-A遺伝子異常を加えた診断基準の作成の検討を継続して行う。
- ③ 各個研究で遺伝子治療の可能性を検討する。

### 4. 不応性貧血

- 1) 昨年度まで診断基準を検討してきたが、本年度は登録症例から非定型MDSの病態を明らかにする。
- 2) 鏡芽球性貧血の診断基準がFAB分類の基準と我が国のそれが異なるが、その基準の差異の意義を検討する。
- 3) 免疫抑制療法の有用性を検討する。
- 4) トロンボポエチンの有用性の検討を開始する。

### 5. 骨髄髄維症

平成9年度までに診断基準、頻度と予後因子を明らかにしたが、重症度基準を作成し、それに基づく治療方針を検討する。

## II. 研究の概要及び成果

平成10年度に行った共同研究の成果を中心に報告する。一つの研究テーマは再生不良性貧血における免疫抑制薬及びG-CSFの併用の有用性に関する研究であったが、この研究が重点研究に指定され別に行われたことになった。その代わり、オープンでG-CSF投与患者における染色体異常の発生に関する研究を行った。

1. すべての疾患に共通

を厚着するTリシリン球の作用をこの異常幹細胞が逃れる可能性を今後検討し、AA-PNH症候群の病態説明につなげる予定である。さらにAAで長期生存例60例について、PNHクローンの有無を調べたところ8例(13%)にPNHクローンが見られ、AAの中にはPNHの病態と密接に関連する例が多いことを明らかにした。

⑤ T細胞クローンの単離：中尾研究協力がシクロスリン依存性AAの病態に強く関与しているT細胞クローンの単離と不活化に成功した。このT細胞クローンはCD4陽性で自己の抗原提示細胞を介して、何らかの抗原を認識している可能性がある。今後この抗原の同定が大ききテーマである。

### 3. 溶血性貧血

#### 1) AIHA

① 自己抗原の同定：梶井研究協力が中心となって、検討できた臨床例の半数の抗体がRh抗原系を認識することを明らかにした。抗原エピソードの解析と共に病態発生におけるRh抗原系の役割も明らかになることが期待される。残りの半数の例はRh以外の膜蛋白が抗原になっている可能性があるが、その検討も今後必要である。

② 直接クーームス試験陰性のAIHAの診断法の確立：梶井研究協力が中心になって直接クーームス試験陰性のAIHA症例を築め、赤血球上のIgGの結定量で診断する診断基準を決定した。クーームス試験陰性例の赤血球結合IgG量は健常者とクーームス試験陽性者の中間域にある。それに基づきAIHA38例のうち21例(55.2%)が直接クーームス試験陰性で、17例(44.7%)が陰性であることを明らかにした。このようにクーームス陰性AIHA例の割合が多いのは陰性例の検査技術が多い可能性がある。また、クーームス試験陰性患者47例中17例(36.2%)がクーームス陰性AIHAである。クーームス陰性AIHAのうち12例に血液疾患やSLEなど種々の基礎疾患があったが、残り

念された。研究協力の別所氏が中心となってG-CSFが投与された96例の再生不良性貧血患者で、登録後12か月にわたって染色体異常の出現、FISH法によるモノソミー-7の出現、病理学的にMDSに移行した例の頻度に関する共同研究を行った。その結果、染色体異常は18.5% (12/64例)、FISH法によるモノソミー-7は9.86% (7/71例)、形態学的なMDSへの移行は7.04% (5/71例)であった。かつて班で調査したときは、再生不良性貧血からMDSあるいは急性白血病への移行の頻度は約4%であったが、それに比べると頻度が高い。このような頻度の高さがG-CSFの投与によるものかどうかは重点研究で行われているプロスペクティブな比較研究の成果を待つ必要がある。この結果は、患者に対する説明をする上で重要な資料となると考える。

#### 4) トロンボポエチンの治療上の有用性の検討

AAにおける血小板減少に対するトロンボポエチンの効果の研究を班員が中心になって開始し一部効果のある例が認められたが、米国における副作用情報により一時中断している。

#### 5) 各個研究の成果

① Panconi貧血の病態：本症は異なる遺伝子の異常をもつ8群(A-H)に分けられる。現在まで、A群のFAA遺伝子とC群のFAC遺伝子が同定されている。FAA遺伝子産物のリン酸化、FAA/FAC複合体の形成、ついでその核への移行がこれらの産物の機能の発現に必要であることを明らかにした。Panconi貧血ではすべての群でこれらの過程が障害されている。各群で異常を呈する遺伝子産物は密接に相互作用をしていることを示している。これらのことは遺伝子治療の足かりとなると考える。

② 再生不良性貧血-PNH症候群の病態：木下研究協力が中心になってPNHの原因遺伝子であるPIG-A遺伝子欠損の造血幹細胞を有するマウスを作成した。しかし、これだけでは異常造血幹細胞の増大は起こらないので、その増大には他の因子が関与していることが考えられた。AAで見られる造血幹細胞

391例であった。その両者の比較でオッズ比が2.0を超えた因子は、①肝疾患の既往、②喘息の既往、③リウマチの既往である。MDSでオッズ比が高値であった薬毛剤使用者のリスクはほぼ1.0と高値ではなかった。今後、肝疾患を起すウイルス、薬剤、薬物との関連、自己免疫疾患との関連の検討が必要である。

#### 2) 単クローン性造血(クロナリティ)に関する研究

AAならびにMDSにおけるクロナリティの検討は以前から各個研究で行われていたが、今年、全国規模で調査を行った。全国の多施設から送付された再生不良性貧血61例と不応性貧血5例と60例の検体についてクロナリティの検索を行った。クロナリティの陽性コントロールとして27例の急性白血病症例の検体を用いた。全148例中127例(85.8%)が解析可能で、解析可能であったAA例50例中85例(70.0%)、不応性貧血5例中52例中42例(80.8%)、急性白血病25例中全例で単クローン性造血を認めた。経過を追って解析し得たAA6例中5例が初回から単クローン性造血を認めたが、うち3例はMDSへ移行した。以上の結果からAAと診断される例の中に高率に単クローン性造血を認める例があり、このような症例はMDSへ移行する可能性があること、さらにこの方法は不応性貧血症例を診断するのに有用と考えられる。AA例で単クローン性造血があるとされる例が従来の報告よりさらに高率であり、本症の病態を解析する上で重大な問題であるが、その説明の一つに診断に迷う例が多く送られ検索された可能性もあり、さらに詳細な解析が必要である。

#### 3) G-CSFと染色体異常発生との関係

初めに記したように再生不良性貧血における免疫抑制剤及びG-CSF併用の有用性の研究が重点研究に指定されたためそちらで行うことにした。その代わり、本研究を共同で行った。G-CSFは好中球を増加させ感染の予防と治療に有用であるが、本症患者に投与するとモノソミー-7などの染色体異常を誘発し、MDSあるいは急性白血病への進展を助長するのではないかと懸念

1) 重症度基準案  
本年度の大きなテーマは重症度基準案の作成であった。AA、AIHA、PNH、MDS、MPの各疾患について重症度基準案を作成し、厚生省に提出した。

この基準は治療法あるいは介護の指針となると考える。すべての疾患にできるだけ共通の基準を作成した。つまり、重症度をstage 1~stage 5とし、それぞれ軽症、中等症、やや重症、重症、最重症に対応することにした。貧血、血小板減少、顆粒球減少と重症度との関係もすべての疾患で共通になるように考慮し、また研究班のこれまでの予後調査などの結果も考慮に入れ作成した。つまり、ヘモグロビン濃度は輸血が必要な場合を7g/dl未満、酸素欠乏の出現する場合を10g/dl未満、顆粒球数は易感染性は1,000/ $\mu$ l未満、さらに易感染性が高まる場合を500/ $\mu$ l未満、重症感染症の出現する場合を200/ $\mu$ l未満とし、血小板数は血小板輸血の予防投与が必要なる場合を20,000/ $\mu$ l未満、出血症状がない場合を50,000/ $\mu$ l以上として基準を作成した。

#### 2) 特発性造血腫瘍におけるウイルスの検索

微生物班と協力し、特発性造血腫瘍の患者骨髄組織あるいは末梢血から採取し、ウイルスゲノムをin situ hybridizationあるいはPCRで解析した。その結果、AA(11例)、赤芽球病(5例)、MDS(45例)、HA(1例)で検索した結果、パルボウイルスB19ウイルス(B19)感染5例、HHV6感染を1例同定した。注目すべき点はAAの1例でB19の持続感染を認め、今後AAが疑われた場合はB19の検索を行うべきと考ええる。一方、HHV8はMDSの5例で検出され、今後症例を増やしこれらのウイルスと疾患の関係を明らかにする必要がある。また、参考に行ったCastleman病ではHHV8が5例中2例に陽性である。

#### 2. 再生不良性貧血

##### 1) 背景因子を検索するためのケースコントロール研究

登録された患者数は64例で、患者と同一県の電話帳から無作為に選んだコントロールの数は

の5例には基礎疾患は認めなかった。陰性例の年齢分布は6カ月~74歳と広く分布しているが、60歳以上が9例と高齢者に多い傾向がある。クローン試験陰性例も陽性例同様スアテロイドホルモンによく反応した。梶井らの努力によって、直達クローン試験陰性例の診断法が確立し、その病態も明らかになった。低力価寒冷凝集素症の診断基準について新しい有力な治療が得られなかったため従来から提唱されている基準を利用することで大きな問題はないと考えられた。

③ AIHA患者の長期追跡調査：小林班員によってレトロスペクティブに調査し把握したAIHAの患者集団185例(特発性152例、続発性33例)について、最終的な検討を加え、その病態を明らかにした。累死率は75例で、特発性の生存率は2年で90%、5年で80%、10年で70%、20年で60%であり、25年の生存率は特発性の例で48.7%、続発性の例で15.3%である。特発性の例のクローン試験陰性率は低く、2年で15%、5年で25%、10年で35%、20年で45%の期待値が見られた。20年間の病型移行は29.6%で、ほとんどがSLEであった。摘脾施行例は21.6%で、予想より高率である。治療が中止された例は22.1%である。重症観察時の生活状態は68%で軽作業以上の可動性を示した。これらの結果によって、20年という長期にわたったAIHAの臨床像について我が国の状況が把握された。

#### 2) PNH

① PNH患者の追跡調査：200例以上が全国の施設から登録されているが、基礎資料が期間中に整わず次期以降の持ち越しとなった。  
② PNH診断基準：平成2年に作成されたものに欠損している。現時までにCD55が赤血球に欠損するというのが検査所見に加えられている。CD55及びCD59等GPIアンカー蛋白の欠損血球の検出やPIG-A遺伝子の変異はまだ研究室レベルの検査であり、その条

件を診断基準に加えるのは今後の課題としたい。

#### 3) 各個研究

① 遺伝性球形赤血球症には常染色体性優性の遺伝形式の例とそうでない例がある。常染色体性優性の例は変異した膜蛋白の遺伝子のヘテロ接合体で異常遺伝子のmRNAが発現せず正常な膜蛋白が量的に減少するためであり、それ以外の遺伝形式の例は病的遺伝子のホモ接合体であり、膜蛋白の質的異常によることを明らかにした。

② PNHの患者に双生児の同胞から骨髄移植を行った。1度目は前処置をせずに移植したが生着せず、その後シクロホスファミドによる前処置を行って同系末梢血幹細胞移植を行ったところ大きな合併症もなく生着した。つまり、PNHに対する同系末梢血幹細胞移植の初めての例で、この治療法が本症に有用であることが示された。

#### 4. 不応性貧血

##### 1) 非定型MDSの高率研究

班で登録された不応性貧血(refractory anemia, RA) 251例を細分類すると、refractory anemia 123例、acquired anemakaryocytic thrombocytopenia (AAATP) 27例、minimal dysplasia (MD) 19例、hypoplastic MDS 35例、refractory cytopenia (RC) 47例であった。骨髄芽球の比率、年齢中央値及び性別では各群で差を認めない。予後ではRCが比較的良好で、生存期間中央値がRCで162カ月、RAで50カ月、hypoplastic MDSで41カ月である。非白血化生存期間はRCで182カ月、RAで70カ月であり、非白血化率はRCで92%、RAで73%、hypoplastic MDSで68%であった。RCは貧血は軽微であるが、好中球や血小板減少を認める例であり、これらの例は予後がよく骨髄移植など侵襲度の高い治療は勧められたいと考えられる。

2) 鉄芽球性貧血(refractory anemia with ring sideroblasts, RARS)のFAB基準と我が国の基準による差異に関する研究

本症の診断基準がFAB分類の基準では環状鉄芽球が全有核細胞数の15%以上とすのに対し、本班で従来から採用されていた基準は赤芽球の15%以上とされてきた。つまり、FAB分類の基準の方が環状鉄芽球の数が多いため、その診断基準の差異が患者の集団にどのような影響を与えるかを登録例で検討した。その結果、FAB分類の基準によるRARSでは有意に間接ビリルビン、骨髄赤芽球、環状鉄芽球、線鉄球数が高値である。本班の基準だけを満たす例は骨髄の顆粒球系細胞、巨大血小板、骨髄リンパ球が高値である。したがって、FAB分類の基準による例は赤芽球の異常のみを認める例で、本班の基準による例は3系統の異常を有するよりMDSに近い例といえる。FAB分類の基準による例と本班の基準による例の非白血化生存期間はそれぞれ100カ月と30カ月であり、無白血化生存率はそれぞれ91%と51%である。つまり、本班の基準によるRARSは白血病に移行しやすいこととなる。今後、骨髄移植の適応などを決定する際に両方の基準を予後を調べ決定する必要がある。

3) 不応性貧血における免疫抑制剤用法  
9例のMDSに対し、シクロスポリンを投与したところ4例(44%)でヘモグロビン濃度が増加し、著効を呈した。いずれも不応性貧血であり、このような例にはシクロスポリンを投与することは有用であると考えられる。

28例の不応性貧血例にメチルプレドニゾンソリンのパルス療法を行ったところ、8例(29%)で著効を呈した。40カ月の生存率は70%であり、特に有効例の生存率は100%である。つまり、メチルプレドニゾンソリンのパルス療法が不応性貧血に有効であることを示した。

④ トロンボポエチンの治療効果  
トロンボポエチンのMDSに対する有用性を検討する治療を班員が中心となって開始したが、米州で副作用のため治療が中止となったのを受け治療を中断している。

##### ⑤) 各個研究

① MDSにおいてcyclo dependent kinase (CDK) inhibitorであるp15<sup>INK4</sup>のプロモ-

ター領域が高率にメチル化していることを明らかにした。このメチル化は高悪性度群のMDSに多く認められ、同一症例でも病態の進展に伴ってメチル化された細胞の比率が高くなることから、病態の進展と関連していると考えられる。このようなメチル化はHUMARA遺伝子の解析からMDSクローンと判定される細胞に限定して起こっており、そのような細胞が赤芽球及び顆粒球へ分化していることを示した。

② MDSにおけるCD34陽性の前駆細胞における接着分子の発現を調べ、L-セレクチンの発現率の低下が多く見られ、病態の進行したRAEBまたはRAEB-tではVLA-4及びVLA-5の発現率の低下した例が多い。このことがストローマ細胞との接着に関与するアポトーシス、分化や増殖の異常に関与している可能性がある。また、芽球の末梢血への流出に関与している可能性もある。

③ ビタミンK2が白血芽球のアポトーシスを起こすことを明らかにし、さらにMDSの芽球もアポトーシスを起こすことを明らかにした。  
④ MDSの病態の進展に関わる因子として、GSTT-1遺伝子の欠失、Evi-1の変異やMEN遺伝子の発現異常がある可能性が示された。

##### 5. 骨髄線維症

###### 1) 治療研究

治療法の検討を開始した。本年度作成した重症度基準にしたがって、重症度を判定し、それによる治療方針の作成を目指した治療プロトコルの作成を準備している。

###### 2) 各個研究

MFにおける末梢血CD34陽性細胞のCD41(血小板糖蛋白IIb/IIIa)の発現に頻度が正常ヒトのそれより頻度が高く、巨核球系前駆細胞の末梢血中の出現頻度が高いことを示している。しかし、トロンボポエチンのレセプターの発現は高くなく、TPO刺激による増殖効果は低く、巨核球系前駆細胞の質的異常を示唆する結果である。

#### Ⅲ. 次年度に残された課題と目標

##### 1. 全疾患に共通

微生物叢との協働によって原因あるいは誘因となるウイルスの検索を行う。特に、平成10年度に注目されたAAにおけるパルボウイルスB19の検索は是非行う必要がある。また、HHV6あるいはHHV8のRT-PCR法あるいは血清学的検索は今後も継続する必要があると考える。

##### 2. 再生不良性球血症

###### 1) 背景因子の研究

ゲースコンソントロステクニクは平成10年度で一度応え、①肝疾患の既往、②喘息の既往、③リウマチの既往を危険因子としたが、まだ十分な症例数が集まらなかったといえないので、さらに症例を増やし信頼度を高める必要がある。また、それらに関わる患者のコホート研究を行う。

###### 2) 単クローン性造血の研究

本症のグロナリチの検査から70%と高率に単クローン性造血(MDSあるいはPNHに類する疾患であることを示す)の存在を示唆する結果が得られたが、これらの症例の経過を追いMDSへの移行の頻度をプロスベクティブに調べる必要がある。また、その移行に免疫抑制薬あるいはG-CSF投与が関与しているか否かについても検討する必要がある。免疫抑制療法とG-CSFの併用療法の有用性の検討は重点研究の課題として採用されているが、ここでもその点がプロスベクティブに検討される予定である。

###### 3) T細胞クローンの認識する抗原の研究

造血幹細胞を障害するT細胞クローンが単離されたので、それが認識する抗原を明らかにする。

###### 4) トロンボポエチンの有用性の研究

中断されているトロンボポエチン(TPO)の有用性の検討も残された課題である。

###### 5) Fanconi 貧血の遺伝子治療

Fanconi 貧血の病態も遺伝子レベルで解明しつつあるが、さらに遺伝子治療へつなげる研究を行う。

###### 6) AA-PNH 症候群の病態ならびに遺伝子治療の研究

原因遺伝子であるPIG-A遺伝子欠損マウスを用いて異常クローンの増殖の機構を解明し、AA-PNH症候群の病態を明らかにし、その発生の防止法を解明する。

##### 3. 溶血性貧血

###### 1) 自己抗体が認識するRh抗原以外の赤血球膜抗原の同定

半数の例で自己抗体が認識するのはRh抗原であることを明らかにしたが、それ以外の例では他の赤血球膜抗原である可能性が大い。それを同定する研究を行う。

###### 2) ゲームス試験陰性AIHAの診断法の確立

赤血球結合IgG量によるゲームス試験陰性AIHAの診断法を普及させる。赤血球結合IgGの量はゲームス試験陰性AIHAでは健常者と隠性患者のその中間の値を示すが、オーバーラップもあり、診断精度を上げるために赤血球結合IgG量以外の指標を検討する。

3) 赤血球膜異常による溶血性貧血の遺伝子治療  
多くの例は脾摘で改善するが、脾摘で改善しない例に対しては遺伝子治療を試みる。

###### 4) PNHの診断基準の作成

アンカー蛋白欠損血球の検出やPIG-A遺伝子解析を入れた精度の高い診断基準を作成する。

###### 5) PNHの長期予後の検討

200例におよぶ登録症例があるが、その集団を対象とした調査が基礎資料が不十分であり、この期間に行えなかったため次期に行う。

###### 6) PNHの遺伝子治療を目指す研究

基礎的研究を行ないその見込みは十分あることを示したが、まだ臨床例に応用する方法を検討する。

##### 4. 不応性貧血

###### 1) 背景因子のコホート研究

有機溶媒や染毛剤がその誘因として疑われたが、それら暴露者のコホート研究を行う。

###### 2) 遺伝子の変異に関する研究

RAJ遺伝子の変異やp15<sup>INK4</sup>のメチル化の亢進などを明らかにしてきたが、さらに多くの遺伝子

異常を明らかにすると共にその異常を直す遺伝子治療の研究を行う。

##### 3) 単クローン性造血(クロナリチ)に関する研究

不応性貧血症例で80%、再生不良性貧血で70%に単クローン性造血を認めている。これらの手技を標準化し、普及させることによりさらに多くの症例の検討を行い、それらのプロスベクティブな予後並びに治療研究を行う。

###### 4) 免疫抑制薬の有用性の検討

シクロスポリンや抗胸腺細胞グロブリン(ATG)による免疫抑制薬の有用性を多数例で検討する必要がある。また、それらの併用療法の有性をプロスベクティブに検討する必要がある。

###### 5) トロンボポエチンの有用性の検討

現在中断中のトロンボポエチンの有用性の検討を行う。

##### 6) 高リスク群の治療法の検討

ヒタミNK2がMDSにおける芽球のアポトーシスを起こすことを認めたので、それを高リスク群MDSに対し授与し、その有用性を調べる。その他、自家末梢血幹細胞移植の有用性の検討や化学療法薬の開発を目指す研究を行う。

##### 5. 骨髄線維症

###### 1) 治療研究

治療法を検討する。重症度基準が作成されたので、それを用いた重症度の判定、それによる治療方針の作成、治療効果の判定を行う。

###### 2) 線維化の機構の解明

PDGFの関与が一番考えられているが、それ以外の線維化を起こす因子、またそれらの相互作用、その解消する方法の研究を行う。

発作性夜間血色素尿症の重症度基準 (案)

stage 1	軽症	ヘモグロビン濃度 $\geq 10\text{g/dl}$
stage 2	中等症	ヘモグロビン濃度 $7 \sim 10\text{g/dl}$ かつ 顆粒球 $\geq 1,000/\mu\text{l}$
stage 3	やや重症	ヘモグロビン濃度 $7 \sim 10\text{g/dl}$ かつ 顆粒球 $< 1,000/\mu\text{l}$
stage 4	重症	ヘモグロビン濃度 $< 7\text{g/dl}$ あるいは定期的な輸血を必要とするもの*
stage 5	最重症	ヘモグロビン濃度 $< 7\text{g/dl}$ あるいは定期的な輸血を必要とするもの* かつ 下記のいずれか1項目を満たすもの 1)重要臓器の血栓症の合併 2)顆粒球 $< 500/\mu\text{l}$

\* 定期的な輸血とは毎月2単位以上の赤血球輸血が必要のものを指す。

再生不良性貧血の重症度基準 (案)

stage 1	軽症	下記以外の場合
stage 2	中等症	少なくとも下記の2項目を満たすもの 顆粒球 $< 1,000/\mu\text{l}$ 血小板 $< 50,000/\mu\text{l}$ 網赤血球 $< 60,000/\mu\text{l}$
stage 3	やや重症	少なくとも下記の2項目を満たし、かつ定期的な輸血が必要なもの*
stage 4	重症	少なくとも下記の2項目を満たすもの 顆粒球 $< 1,000/\mu\text{l}$ 血小板 $< 50,000/\mu\text{l}$ 網赤血球 $< 60,000/\mu\text{l}$
stage 5	最重症	顆粒球 $< 200/\mu\text{l}$ に加えて、少なくとも下記の1項目を満たすもの 血小板 $< 20,000/\mu\text{l}$ 網赤血球 $< 20,000/\mu\text{l}$

\* 定期的な輸血とは毎月2単位以上の赤血球輸血が必要のものを指す。

自己免疫性溶血性紫血の重症度基準 (案)

- stage 1 軽症 薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 10g/dl 以上
- stage 2 中等症 薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 7 ~ 10g/dl
- stage 3 やや重症 薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7g/dl 以上
- stage 4 重症 薬物療法を行っていないでヘモグロビン濃度 7g/dl 未満
- stage 5 最重症 薬物療法及び脾摘を行ってもヘモグロビン濃度 7g/dl 未満

注 本症は副腎皮質ステロイド薬に対する反応性が予後を決定するので、治療の反応性を加味した重症度基準である。

自己免疫性紫血の重症度基準 (案)

- stage 1 軽症 下記以外のもの
- stage 2 中等症 骨髄の芽球 < 5%かつ末梢の芽球 < 1%で下記の 1 項目を満たすもの
- 1) ヘモグロビン濃度 < 10g/dl
  - 2) 顆粒球 < 1,000/ $\mu$ l
  - 3) 血小板 < 50,000/ $\mu$ l
- stage 3 やや重症 骨髄の芽球 < 5%かつ末梢の芽球 < 1%で少なくとも下記の 1 項目を満たすもの
- 1) ヘモグロビン濃度 < 7g/dl
  - 2) 顆粒球 < 500/ $\mu$ l
  - 3) 血小板 < 20,000/ $\mu$ l
- stage 4 重症\* 骨髄の芽球が 5 ~ 20%かつ末梢の芽球 < 5%のもの
- stage 5 最重症 下記のいずれかを満たすもの
- 1) 骨髄の芽球が 20 ~ 30%または末梢の芽球が 5 ~ 30%
  - 2) 芽球にアウエル小体を認める場合。

\* 自己免疫性溶血性紫血病はここに入れる。

骨髄線維症の重症度基準 (案)

stage 5 最重症 下記のうち3項目以上を満たすもの

- 1)末梢血芽球 $\geq 5\%$
- 2)ヘモグロビン濃度  $< 7\text{g/dl}$
- 3)血小板  $< 20,000/\mu\text{l}$
- 4)白血球  $< 3,000/\mu\text{l}$ または $\geq 30,000/\mu\text{l}$

stage 1 軽症 下記をすべて満たすもの

- 1)芽球 $< 3\%$
- 2)ヘモグロビン濃度 $\geq 10\text{g/dl}$
- 3)血小板 $\geq 100,000/\mu\text{l}$
- 4)白血球  $3,000 \sim 30,000/\mu\text{l}$

stage 2 中等症 下記のうち1項目を満たすもの

- 1)末梢血芽球  $3 \sim 5\%$
- 2)ヘモグロビン濃度  $7 \sim 10\text{g/dl}$
- 3)血小板  $20,000 \sim 100,000/\mu\text{l}$
- 4)白血球  $3,000 \sim 30,000/\mu\text{l}$

stage 3 やや重症 下記のうち少なくとも2項目を満たすもの

- 1)末梢血芽球  $3 \sim 5\%$
- 2)ヘモグロビン濃度  $7 \sim 10\text{g/dl}$
- 3)血小板  $20,000 \sim 100,000/\mu\text{l}$
- 4)白血球  $3,000 \sim 30,000/\mu\text{l}$

あるいは下記のうち1項目を満たすもの

- 1)末梢血芽球 $\geq 5\%$
- 2)ヘモグロビン濃度  $< 7\text{g/dl}$
- 3)血小板  $< 20,000/\mu\text{l}$
- 4)白血球  $< 3,000/\mu\text{l}$ または $\geq 30,000/\mu\text{l}$

stage 4 重症 下記のうち2項目を満たすもの

- 1)末梢血芽球 $\geq 5\%$
- 2)ヘモグロビン濃度  $< 7\text{g/dl}$
- 3)血小板  $< 20,000/\mu\text{l}$
- 4)白血球  $< 3,000/\mu\text{l}$ または $\geq 30,000/\mu\text{l}$

## 厚生省特定疾患

血液系疾患調査研究班  
特発性造血障害分科会

## 平成8年度研究業績報告書

平成9年3月

分科会長 溝口秀昭  
(東京女子医科大学)

分科会長 溝口秀昭

## I. 研究の目的

従来の特発性造血障害調査研究班が平成8年度から改組され血液系疾患調査研究班の分科会として再出発した。血液系疾患調査研究班としては、このほかに原発性免疫不全症分科会と血液凝固異常症分科会の2分科会がある。特発性造血障害分科会の担当する疾患は従来再生不良性貧血、不応性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血であったが、平成8年からは再生不良性貧血、不応性貧血、溶血性貧血に骨髓線維症が加わり、そのかわり特発性血小板減少性紫斑病は血液凝固異常症分科会で扱うことになった。

以上述べたように本分科会では、再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血及び骨髓線維症の疫学、病因：病態、診断、治療、予後などにつき研究の展開を図る。特に、本年度からは基礎班からの強力な研究協力が得られるので病態の解明、それに基づき診断及び治療の改善を目指す。以下に今後8年間の各疾患の研究計画を示す。

## 1. 再生不良性貧血

- 1) ケースコントロールスタディによって本症の背景因子を明らかにする。
- 2) 成因における免疫学的機序の解明に努める。
- 3) 幹細胞の遺伝子異常の解明に努める。
- 4) 原因となるウイルスの検索に努める。  
免疫学的異常あるいは遺伝子異常をきたす原因として肝炎ウイルスを検索する。つまり、肝炎後再生不良性貧血の原因ウイルスを明らかにするために前班に引き続いて患者の血清及び末梢血単核球の取集を継続する。さらに、微生物班と協力し、原因ウイルスの検索を行う(付表1)。
- 5) 種々の免疫抑制療法及びサイトカイン療法の単独ならびに併用療法の有用性を検討する。

- 6) 現状における治療計画を作成する。
- 7) Fanconi 貧血における遺伝子治療の開発を目指す。
- 8) 合併する発作性夜間血色素尿症 (PNH) の原因遺伝子PIG-Aの異常の関与を明らかにし、遺伝子治療の可能性を検討する。

## 2. 後天性溶血性貧血

- 1) 自己免疫性溶血性貧血において抗赤血球自己抗体の対応抗原を明らかにし、それによって病態の解明をする。
- 2) 自己免疫性溶血性貧血の診断基準の改定と診断精度の向上に努める。
- 3) PNHの原因遺伝子がPIG-A遺伝子であることが明らかにされ、それに基づき遺伝子治療を目指す。

## 3. 不応性貧血

- 1) 再生不良性貧血の診断基準と整合性のある診断基準を作成する。
- 2) 遺伝子の異常を明らかにする。
- 3) 遺伝子治療を目指す。
- 4) 種々のサイトカインの有用性を評価する。
- 5) 幹細胞移植の普及と成績向上を図る。

## 4. 骨髓線維症

- 1) 診断基準を作成する。
- 2) 診断基準に基づいて診断された症例の疫学調査を行う。
- 3) 成因ならびに病態の解明に努め、さらにその背景因子を明らかにする。
- 4) 治療指針を作成する。

## II. 研究成果

1. 再生不良性貧血

疫学班との協力で、これまで特発性造血調査研究班のデータベースの保存された1794名の患者の予後を調査したところ、10年生存率は約60%であった。1980～1984年診断例、1985～1989年診断例、1990年以降診断例を比較すると予後には有意の差を認めない。

班としては本症の背景因子を明らかにするためにケースコントロール研究を開始することになり、その案が清水班員から提案された。

我が国のFanconi貧血においてFAC遺伝子の異常が多いことを明らかにした。

前班から継承して、肝臓後再生不良性貧血の原因ウイルス検索のため、患者血清と末梢血リンパ球を分科長のところで収集している。さらに、基礎班の微生物研究班の協力を得て、再生不良性貧血を中心とする特発性造血障害の骨髓標本から原因となるウイルスの有無の検討を開始した。

シクロスポリン依存性の免疫学的機序の強く示唆される例では、一部のT細胞、特にVβ15陽性T細胞がクローン性に増殖していることが明らかにされ、このリンパ球は特定の抗原に反応したものであることが示唆された。

再生不良性貧血-PNH症候群のモデルマウスが作成されたので、FIG-A遺伝子の変異した造血幹細胞が増加する機序を説明する予定である。

重症再生不良性貧血に対し、シクロスポリンとG-CSFの併用療法の有用性に関するパイロットスタディを行った。その結果、20例の患者のうち2例に治療開始前に染色体異常(モノソミー7とトリソミー8)のあることが判明し、それらを含む7例を除いた13例について有効率を判定した。

その後は染色体異常例は発生していない。免疫抑制療法あるいはG-CSFによって染色体異常例の発生が促進されるとする報告もあるが、現在までのところむしろ再生不良性貧血と診断された例の中に不応性貧血が入り込んでいる可能性が示唆された。24週後で判定したところ、有効例12.5%、有効例62.5%で併せて75%と高率に有効であった。感染症の合併もなく有用な治療法であると考えられた。

難病医学研究財団と協力し、シクロスポリン単

独、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)単独、シクロスポリンとATGの併用、これらのG-CSFを加えた場合の6アームでの多施設プロセスベキティブ比較試験を開始し、これによってこれらの併用療法の有用性を明らかにする予定である。

シクロスポリン及びATGという免疫抑制薬が入手可能になり、それを含めた治療指針案を浦部研究協力者が中心となって作成した(図1)。

## 2. 後天性溶血性貧血

前班以来、小林班員を中心として追跡されている自己免疫性溶血性貧血の長期臨床経過がまとめられた。特発性の例の生存率は5年で約80%、10年で約70%であった。ただし、診断時年齢で予後は大きく異なり、若年層の死には少ないが、56歳以上では5年生存率は約60%で、平均寿命は6.3年であった。脾臓の実施率は約20%と意外に高率であった。

本症ではRh血液型を抗原とする自己抗体が発生する例が約80%にある。それと関連してRh抗原型のエpiteープを解析した基礎的研究もなされた(梶井研究協力者)。

## 3. 不応性貧血

不応性貧血(骨髓異形成症候群)の診断基準改定案を吉田班員が中心になって策定した(付表2)。従来の案と異なる点は除外すべき疾患として、特発性血小板減少性紫斑病、肝硬変(脾機能亢進症)を加えた点、診断の補助となる検査として挙げられていた血清ハプトグロビンの低下を除いた点である。

本症は造血幹細胞のクローン性疾患と考えられ、その点で再生不良性貧血と区別される。その証明にはhuman androgen receptor (HUMARA) geneの解析が有用である。本班では本症の診断の精度を高めるために、東日本の例は若手医大の協力を得たが、西日本の例は東海大学畑田研究協力者が解析を担当することにし、症例の蓄積がなされている。この研究は前述の再生不良性貧血、免疫抑制療法とG-CSFの併用療法に関する共同研究でも実施されている。その結果本症疑診例

では高率にクローン性が証明され、逆に再生不良性貧血の疑われる例は例のうち5例(45.5%)でクローン性が認められた。このことは再生不良性貧血と不応性貧血との鑑別にこの方法が有用であり、治療法の決定に欠くべからざるものであると考える。

本症にみられる遺伝子異常を検討した結果、N-RAS遺伝子変異及びEvi-1遺伝子の発現異常は発病初期に出現しその発症に關与し、N-RAS遺伝子の変異とp53遺伝子変異は進展に重要であることが明らかになった。染色体分析で複雑な核型を示す例は予後が悪いとされるが、そのような例にp53遺伝子の異常が多く発現し、予後不良の原因の一つとなつていられる。染色体に異常がない例でもN-RAS、Evi-1、MSI遺伝子の異常を認め、遺伝子解析が本症確定診断の一助になることが示された。microsatellite instabilityの見られる例もあるが、発病初期から進展の緩徐な例が多い。ミスマッチ遺伝子についても検討されたが、本症では異常を認めなかった。本症における幹細胞のstem cell factor (SCF)に対する反応性でいくつもの苗型に分岐され、それが予後と関係することも明らかにされた。本症におけるテロメア及びテロメラーゼが検出され、骨髓の芽球の増加に伴いテロメアは短縮する傾向があり、テロメラーゼ活性は高値であった。芽球の不活化と関係する結果と思われる。

トロンボポエチンの有用性に関する研究は間もなく開始されるが、トロンボポエチンは血小板のADP凝集を促進する作用があるので、その使用に

は慎重である必要があると思われる。しかし、本症の血小板のトロンボポエチンレセプターは少なく、本症の病態を示すとともにADP凝集の促進は起こりにくい可能性もある。インターローキン11の有用性に関する研究は進行中である。また、幹細胞の増幅は幹細胞移植を促進する上で必要である。しかし、幹細胞をSCFを含む種々のサイトカインを添加し増幅させると幹細胞にFas抗原が発現し、アポトーシスを抑制するbd1-2の発現は低下することを明らかにした。そのことは幹細胞の増幅はアポトーシスの亢進につながるが、この方法ではうまくいかない可能性もある。

不応性貧血のうち予後がよいとされる狭義の不応性貧血と乾芽球の増加を伴う不応性貧血の予後因子が解析された。これまで不応性貧血の予後判定法としてはBournemouth scoreやJapanese scoreがあったが、新たにSaitama scoreが提案され、予後の判定に有用と思われる。ヘモグロビン濃度の低下、pseudo-Pelger-Huet異常、小巨核球の3項目をもとにscoreを算定するとよく予後と相関する。本症の骨髓移植の適応の決定に有用と思われる。

## 4. 骨髓線維症

新たに調査対象の疾患として加えられた疾患である。まず、本年度は骨髓線維症の診断基準案を仁保班員が中心になって作成した(付表3)。本年度はこの診断基準に基づいて疫学調査を行う予定である。

特発性造血障害におけるウイルス感染の検索

970107

特定疾患調査研究：特定疾患に関する微生物研究班班長であり班員  
 関東通信病院血液内科 浦部 晶夫  
 国立予防衛生研究所感染症病理部 倉田 毅・岩崎琢也  
 〒162 東京都新宿区戸山1-23-1  
 ☎03-5285-1111 ext 2602 et 2626 fax 03-5285-1189

背景：血液疾患におけるウイルス感染の関与は一部のウイルス（ATLなど）を除き、それほど明らかになっていないが、再生不良性貧血、溶血性貧血の aplastic crisis、特発性血小板減少性紫斑病など種々の血液疾患の発症にウイルス感染が関与している可能性が指摘されてきている。

目的：特発性造血障害の①再生不良性貧血、②溶血性貧血の aplastic crisis、③不応性貧血、④骨髓線維症、ならびに血液凝固異常症の特発性血小板減少性紫斑病等の発症にウイルス感染が関与しているかどうかを、臨床検体を解析することにより明らかにする。

方法：末梢血ならびに骨髓穿刺液・骨髓生検組織材料でのウイルス感染の有無について解析を行う。当初は retrospective study を中心とし、すでに採取された特発性造血障害の①再生不良性貧血、②溶血性貧血の aplastic crisis、③不応性貧血、④骨髓線維症、ならびに血液凝固異常症の⑤特発性血小板減少性紫斑病等の骨髓の clot section あるいは生検組織材料を対象として、種々のウイルスについて免疫組織学的・in situ hybridization・PCR による解析をさせていただきたい。

現在までに、parvovirus B19, varicella zoster virus, EB virus, cytomegalovirus, human herpesvirus 6, human herpesvirus 8等の解析方法を確立しておりますので、これらのウイルスについてとりあえず解析することを予定としております。

御願ひ：

上記の背景・目的・方法で研究を開始したいと考えております。そのため、再生不良性貧血あるいは aplastic crisis の患者さんから採取された骨髓生検組織あるいは clot section の paraffin blocks を一時的に借用し、おおよそ 25 枚の切片を薄切後、返却させていただきたい。

再生不良性貧血の 1 例について、もし可能であれば 2 つの時期での検体（発症時期とそれ以降の時期）を借用し、解析させていただきたい。

図 1

再生不良性貧血の治療指針（案）

関東通信病院血液内科 浦部 晶夫  
 東京女子医科大学血液内科 浦口 秀昭

1. 重症度分類

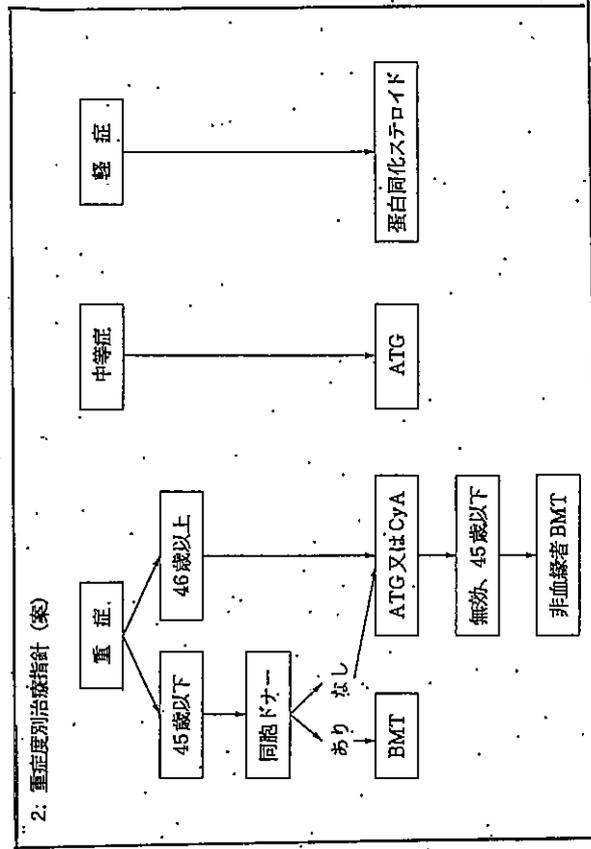
従来の特発性造血障害調査研究班のものを用いる。

重症：骨髄低形成で、少なくとも下記の 2 項目を満たすもの  
 顆粒球 < 500 /  $\mu$ l  
 血小板 < 20,000 /  $\mu$ l  
 網赤血球 < 20,000 /  $\mu$ l

中等症：少なくとも下記の 2 項目を満たすもの  
 顆粒球 < 1,000 /  $\mu$ l  
 血小板 < 50,000 /  $\mu$ l  
 網赤血球 < 60,000 /  $\mu$ l  
 （ただし、上記の重症に該当するものを除く）

軽症：それ以外のもの

2. 重症度別治療指針（案）



厚生省重点研究事業

再生不良性貧血について治療薬の  
組み合わせを評価する多施設共同研究

平成十年度研究業績報告書

平成11年3月

分科会長 溝口 秀昭

I. 平成10年度総括研究報告  
(重点研究事業)

分科会長 溝口 秀昭

東京女子医科大学血液内科学教室

## 平成10年度総括研究報告

特発性造血障害分科会（重点研究事業）

分科会長 溝口秀昭  
(東京女子医科大学)

### 1. 研究目標

重症の再生不良性貧血患者に対する薬物治療として、本邦ではシクロスポリン (CyA)、抗胸腺細胞グロブリン (ATG)、あるいは顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) が用いられている。外国の報告からATGとCyAの併用療法がATG (あるいはALG) 単独療法より有効であることが示されているが、それにG-CSFを併用することの有効性については不明である。そこで本臨床試験は、未治療の成人重症再生不良性貧血患者に対するCyA、ATG併用療法とそれにG-CSFを併用することの有効性について明らかにすることを目的とする。本臨床研究により本邦の患者におけるATG、CyA併用療法の有効性、G-CSF併用の有効性の有無が明らかになると考えられ、その結果は本邦における成人重症再生不良性貧血の治療の標準化につながると考える。また、この臨床試験で得られた治療法の適用により、本邦の本症患者の予後およびQOLの著しい改善が期待される。また、本臨床試験ではHLA-DRB1のタイプやheat shock protein72 (HSP72) 誘導性と免疫抑制療法の有効性との相関、治療による異常クロソンの出現、発作性夜間へモグロビン尿症 (PNH) や骨髄異形成症候群 (MDS)、急性骨髄性白血病 (AML) の併発頻度、治療による患者のQOL改善の程度について明らかにすることも目的としている。

本年度はこの重点研究の初年度でもあり共同研究体制の構築を主な目標とする。つまり、再生不良性貧血は希少疾患であり、患者の集中する血液臨床の専門施設の協力を得る必要がある。そのため、23名の班員とそれ以外に日本血液学会認定施設を中心とする協力病院を募り重症再生不良性貧血の新規発生患者の本研究への登録をはかることにした。

### II. 研究の概要及び成果

班員23名をもって研究班を組織し、それ以外にこの研究に協力してくれる施設を全国から求め協力施設は71施設になっている。

まず治療プロトコルを作成した。具体的研究方法は下記の通りである。未治療の成人重症再生不良性貧血患者を対象とする。対象年齢は18歳以上、75歳以下である。ATGはリンフォグロブリン15mg/kg/日を5日間連日点滴静注する。CyAはサントディフェンを6mg/kg/日で経口投与開始し、その後は投与量を適宜調節しながら12週間投与する。G-CSFの投与に関しては、プロスベクティブに投与群と非投与群に割付をする。投与群では最初の4週間は隔日投与、それ以降は週1ないし2回投与し、12週間投与する。投与3ヶ月後、6ヶ月後、1年後に両群の有効率、感染の頻度、血液学的所見、輸血の依存の有無の差を検討し、G-CSF投与の有効性を判定する。

HUMARA法によるクロマチン検査、FISH法によるモノソミー7検査、染色体検査、CD59検査を治療前と治療12週後と1年後に行い、治療後のPNH、MDS、AMLの併発を検査する。治療前にHLA-DR及びheat shock protein 72誘導性の解析を行い治療効果との相関を見る。なお、本臨床試験はその実施に先立ち、治療担当医師により患者さん本人に、臨床試験の目的および方法、予期される効果および危険性、他の治療方法の有無およびその内容について十分な説明がなされ、文書にて試験への参加の同意を得た後に行われる。

平成10年4月から患者登録を開始し、平成10年12月24日現在、CyAとATG併用群14例、G-CSF併用群15例が登録され研究が開始された。年間登録の目標症例数は各群25例であるので、今後さらに登録症例数を増やすべく班会議、日本

血液学会総会や各地における講演会を通じて努力する予定にしている。現在のところ本研究の継続に支障を来すことは起こっていない。

III. 次年度に研究の概要ならびに成果さらに、登録症例数の集積に努めその解析を適宜行う。また各研究の進展を促進する。

## 1. 背景

重症再生不良性貧血の治療は、骨髄移植療法が第一選択であるが、骨髄移植の適用とならない患者については本邦では蛋白同化ホルモン療法、メチルプレドニゾン療法が一般的な治療法として行われてきた。平成3年(1991)になりG-CSF療法が行われるようになり、さらに平成7年(1995)11月に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン(ATG)とシクロスポリン(CyA)が保険適応となったことから、本疾患に対する治療は新しい展開を迎えている。G-CSFは本症に対して、好中球増加作用が認められている。さらに症例によっては比較的長期間投与することにより貧血や血小板減少の改善も認められた。さらに症例によってはG-CSFの多能性幹細胞に対する刺激作用によると考えられている。

本邦における多施設共同臨床試験の結果、重症再生不良性貧血に対するATGの有効性は18.2% (2/11例)、CyAの有効率は24.1% (7/29例)に認められているが、ATGやCyAおよびG-CSFのように作用機序の異なる薬剤を併用投与することにより、治療効果が高まる可能性は十分考えられる。EBMT SAA Working Partyは重症再生不良性貧血患者にATG、CyA、G-CSFの3剤を併用投与し、有効率82% (33/40例)の好成績を報告している。また、NIHでは重症再生不良性貧血患者にATG、CyAの2剤のみの併用投与で、有効率が3ヶ月67% (34/51例)、1年78% (31/40例)の好成績を報告している。本邦においては小児科のグループが、ATG+CyA+G-CSF併用投与によりEBMTやNIH同様の好成績を報告している。

これらの報告からはG-CSFの併用が治療効果に与える影響は明らかでない。そこで本試験においては、重症再生不良性貧血に対してATG+CyA療法におけるG-CSF併用効果および感染予防効果について検討することを計画した。

一方、再生不良性貧血で免疫抑制療法やG-CSF療法を受けた症例においてPNH、MDS、AMLへの移行例が報告されている。特に、小児例ではモノミー7を併用MDS/AML移行例とG-CSF投与との関連が注目されている。しかしながら、このような移行例では、細胞レベルでの異常が治療前から存在したのか、治療後に出現したのか明確にはなっていない。

そこで本試験においては、G-CSF投与によるPNHやMDS、AMLのようなクロモソナルな造血異常に与える影響の有無についても検討することを計画した。

また、QOLの改善についても患者に対するアンケート調査により、合わせて検討する計画である。

# 再生不良性貧血について治療薬の 組み合わせを評価する多施設共同研究

## 臨床試験実地計画書

## 厚生省重点研究事業

## 2. 目的

重症再生不良性貧血患者に対する CyA + ATG 療法における、G-CSF 併用効果を比較検討する。また、G-CSF 投与による感染予防効果及びクローナリンによる造血異常に与える影響の有無についても検討する。

## 3. 対象

### 1. 選択基準

- 1) 「厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班：再生不良性貧血の診断基準および重症度分類」(別紙1.参照)により重症再生不良性貧血と診断された患者で同胞間の骨髄移植の適用が受けられない、または免疫抑制療法を希望する症例。
  - 2) 特発性または肝炎後の再生不良性貧血症例。
  - 3) 初回治療症例(未治療例)。但し、G-CSF については、短期間(原則として1ヶ月以内の使用)の投与の既往があっても、現在その影響がないと考えられる症例は対象とする。
  - 4) 最初の約1ヶ月間入院可能な症例。
  - 5) 18歳以上・75歳以下(性別不問)。
  - 6) 本試験前に参加について同意が得られた症例。
- ### 2. 除外基準
- 1) 悪性腫瘍のある症例。
  - 2) 重篤な感染症、心臓、肝臓、脾臓、腎臓疾患を有する症例。
  - 3) アナフィラキシー、貧血など遺伝性再生不良性貧血の症例。
  - 4) 妊娠又は授乳中および妊娠している可能性のある症例。
  - 5) その他医師が不適当と判断した症例。

## 4. 試験参加への同意

被験者または法定代理人等の同意

本試験の実施に先立ち試験担当医師は、ヘルシンキ宣言(1964年、ベニス改訂：1983年)に基づき以下の項目について被験者に十分に説明し、文書または口頭で試験への参加の同意を得、その日付を症例記録用紙に記載する。なお、被験者が未成年の場合には、試験担当医師は同様に法定代理人等に説明し、同意を得る。また、未成年の被験者が説明を理解できる能力を有する場合には、その範囲で被験者の同意を得る。

- 1) 試験の目的及び方法
- 2) 予期される効果及び危険性
- 3) 他の治療方法の有無及びその内容
- 4) 被験者が本試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと
- 5) 被験者が本試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること
- 6) その他、被験者の人権の保護に際し必要な事項

## 5. 試験方法

### 1. 試験デザイン

- 1) 無作為割付臨床試験
- 2) FAXによる中央登録方式

### 2. 試験プロトコール

下記2群の無作為割付臨床試験

- a) ATG + CyA
- b) ATG + CyA + G-CSF

### 3. 試験薬剤

- 1) ATG (リンフォグロブリン；ロヌス・ブローラン ローラー株式会社)

### a) 試験投与

アナフィラキシー等の過敏症状を起こすことがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤の少量を試験投与し、ショック状態等の過敏症が認められないことを確認後本投与をはじめめる。

試験投与は通常、本剤1ml(抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして20mg)を100mlの生理食塩液で希釈して、患者への点滴静注を1時間以上かけて行う。

アナフィラキシーショックの徴候は手足と口のまわりのほてりと、唇と喉頭部のはれ、気管支痙攣、急激な非泄作用、低血圧等により判断する。

試験投与中、医師はすつと患者についていないなければならない。

アナフィラキシーの反応は通常ヒドロコルチゾン100mgの静注とクロルフェニラミン10mg静注で対処する。ショック症状等の重篤な副作用が出現した場合には、試験担当医師の判断のもと、本投与を中止する。

### b) 本投与

1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして15mgを生理食塩液またはブドウ糖注射液500mlで希釈し静脈内に連日5日間投与する。1回の投与は12時間以上かけて行う。

### 2) CyA (サンディミュン；ノバルティスファーマ株式会社)

6mg/kg/日を第1日目より投与開始し、臨床症状等に応じて適宜調節し、12週間経口投与する。なお、CyAは1日2回に分けて朝食後及び夕食後に服薬させる。

### 3) G-CSF

第1日目より第28日目まで点滴静注にて隔日投与し、第29日目を降12週目までは1~2回/週投与とする。尚、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上または白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合には減量または中止する。

### ◆薬剤別投与量

グラブ： $400\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 、ノイトロシン： $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

## 6. 患者の登録方法

試験担当医師は患者を選択し症例登録用紙に必要事項を記入後ファクシミリで研究会事務局に送付する。事務局は患者選抜基準に合致するか否かを確認し登録番号をつけ、試験担当医師にその結果を症例登録簿に連絡する。試験担当医師は、その連絡を受けた後投与を開始する。

## 事務局及び症例登録先

再生不良性貧血治療研究会事務局

東京女子医科大学 血液内科

寺村・正尚

TEL: 03-3353-8111 内線 (31543)

FAX: 03-5379-3376

## 7. 併用薬剤

1. ATGの副作用を軽減するために、ステロイド剤を使用する。ステロイド剤はプレドニンの経口投与とし、以下のスケジュールで行う。また、副作用を軽減するために抗ヒスタミン剤を使用した場合は、その使用目的、使用方法、使用量について詳しく記録する。

第 1 日目～第 9 日目 プレドニン 1.0mg/kg/日 経口投与

第 10 日目～第 15 日目 プレドニン 0.5mg/kg/日 経口投与

第 16 日目～第 21 日目 プレドニン 0.2mg/kg/日 経口投与

第 22 日目～ プレドニン 投与中止

## 2. 併用禁止薬剤

以下の薬剤は、原則として併用を行わない。

### a) 白血球減少症治療薬

セファランチン、イノシン製剤、ロイコポリン、アネニン製剤、チトクロームC<sub>1</sub>製剤、炭酸リチウム、L-システイン、メシル酸アトレノクロムアムニルヒドラーゼ製剤等

### b) エリスロポエチン

### c) 他の免疫抑制剤

### d) 他のATG、ALG

### e) 蛋白同化ホルモン

f) ATG+CyA 群では原則的にはG-CSFを使用しない。ただし、感染症を合併もしくは疑われた場合のG-CSFの使用は可とする。G-CSFを使用した場合は、その使用目的、使用方法、使用量を詳しく記入する。

g) その他、造血機能に影響を及ぼすと考えられるもの

## 3. 併用注意薬剤

以下の薬剤はCyAとの副作用増強作用あるいは薬物相互作用を有しているの、なるべく併用を避ける。

やむを得ず併用する場合は、シクロスポリンの血中濃度、副作用等に十分注意し、投与量を症例記録用紙に記載する。

## a) 腎毒性を有する薬剤

アミノグリコシド系抗生物質、アムホテリシンB、非ステロイド系抗炎症剤、スルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤

## b) シクロスポリンの血中濃度を上昇させる薬剤

エリスロマイシン、フルコナゾール、Ca拮抗剤、グナゾール、ノルエチステロン、利尿剤

## c) シクロスポリンの血中濃度を低下させる薬剤

フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、イソニアジド、リファンシリン

## 8. 観察・検査項目およびスケジュール

### 1. 観察項目

#### 1) 輸血状況

治療剤投与前12週間および投与期間中の輸血実施日、輸血の種類、輸血量の状況を症例記録用紙に記載する。

#### 2) 臨床所見

以下の項目について、試験薬剤投与開始時、その後は2週間ごとに観察し、症例記録用紙に記載する。

#### a) 血圧 (mmHg)

#### b) 体重 (kg)

#### c) 一般状態、自覚所見

### 2. 検査項目

#### 1) 末梢血液

赤血球数、網赤血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画

#### 2) 血液生化学検査

総蛋白、蛋白分画、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、GOT、GPT、ALP、LDH、尿酸、Na、K、Cl、CRP、血糖、トリグリセライド、総コレステロール

#### 3) 尿検査

糖、蛋白、ウロビリノーゲン、沈渣、潜血

#### 4) 骨髓穿刺検査

有核細胞数、巨核細胞数、骨髄像、M/E比、染色体、FISH法によるモノソミー7の検出 (SRLに提出する)

#### 5) GPI アンカータンパク質検査 (末梢血で行う、SRLに提出する)

#### CD59 陽性率

#### 6) HLA-DRB1のタイピング (シオノギに提出する)

#### 7) HAM 試験 (実施可能な施設は行う)

#### 8) 砂糖水試験 (実施可能な施設は行う)

#### 9) HUMARA 法によるクロマトリティー解析

西日本の施設：東海大学医学部第4内科 堀田知光

東日本の施設：岩手医科大学第3内科・原信一郎に提出する。

女性患者に限る。

#### 10) シクロスポリン血中濃度 (SRLに提出する、別紙11参照)

#### 11) HSP72 誘導性の解析 (金沢大学医学部第3内科 中尾真二に提出する)

#### 12) QOL 調査 (アンケート用紙に記入、別紙参照)

調査後アンケート用紙は、調査票にはさんで提出する。

### 3. 検査スケジュール

ATG投与5日間は連日血液検査を行う。その後、血液検査は必要に応じて行ない、少くとも1回/週、血液生化学検査は2週に1回、尿検査は4週に1回行う。骨髄穿刺検査、GPIアンカータンパク質検査、HUMARA法によるクロナリディン分解、HAM試験および砂糖水試験、QOL調査は、治療開始前、12週後に行い、また追跡調査として1年後に行う。

シクロスポリン血中濃度は、投与開始時、その後は原則として4週毎に実施し、症例記録用紙に記載する。HSP72誘導性の解析は治療開始前に行う。HLA-DRB1のタイプは、原則として治療開始前に行う。

### 4. 副作用及び臨床検査値の異常

試験薬剤投与前には認められず、観察中に生じた病状、疾病、疾病、臨床検査値の異常については、詳細に記録し試験薬剤との関連性について考察する。

### 9. 評価方法

試験開始時、12週間後に自覚症状及び「厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班・再生不良性貧血の効果判定基準」(別紙1.参照)に基づいて臨床効果を判定する。また、安全性に関しては投与終了時に副作用と臨床検査の結果を考慮して判定する。

以上の評価は、研究終了後、効果安全性評価委員会で審査する。効果安全性評価委員会では治療開始から12週間のグレード2以上の発熱(38.0℃以上)の日数、感染症の罹患回数、期間、生存期間についても評価する。なお、追跡調査を1年後に行う。

### 10. 中止・脱落

下記の理由などにより、試験の継続が困難となった症例は、中止・脱落例とし、その時期、理由、処置および経過などを詳細に記載する。

- 1) 明らかなアレルギー様症状が出現した場合。
- 2) 試験開始時の検査によりモノソミー7あるいは他の染色体異常があることが判明した場合、その時点で投与中止とする。
- 3) 症状が悪化し、試験の継続が困難と判断された場合。
- 4) 合併症が悪化した場合。
- 5) 偶発症が発生した場合。
- 6) 副作用が発現した場合。
- 7) その他、患者側の理由(来院せず、転院、同意の撤回等)。
- 8) その他、試験担当医が中止を必要と判断した場合。

なお、好中球数 $5,000/\text{mm}^3$ 以上、白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の増加によるG-CSFの減量あるいは投与中断は、試験の脱落として扱わない。

### 11. 解析方法

臨床効果についての主要評価項目は、有効性とする。安全性については、臨床症状と臨床効果の各項目を細々に評価する。その他、副次的評価項目として輸血状況、自他覚所見の改善度、安全性、有用性を採用する。

各評価は、アークの尺度、因子(罹病期間、HLA等)の水準により、 $\chi^2$ 検定、Mann-WhitneyのU検定、Studentのt検定、Wilcoxonの検定等を採用する。また、Kaplan-Mier法によ

る生存率の検討を行う。

検定の有意水準については両側5%とする。

### 12. 有効例・無効例の取扱い留意点

#### 1. やや有効以上の症例の取扱い留意点

- 1) 12週間後の効果判定基準でやや有効以上の症例は、原則として、G-CSFを中止する。CyAは、さらに1ヶ月間投与を継続し、減量を始める。CyAは2週間に1mg/kg/dayのペースで注意深く漸減していく。
- 2) CyA依存性再生不良性貧血では減量又は完全に中止することにより数日から数ヶ月に急激に白血球数が低下することがあるため、減量又は完全に中止した後も注意深く経過を観察する必要がある。
- 3) CyAの減量または中止による再発例は、CyA依存性再生不良性貧血の可能性が考えられるので、CyAの再投与を12週間行う。再投与が有効の場合にはCyA依存症例としてCyAの投与を継続する。再投与が無効の場合には担当医師の判断のもと、他の適切な治療を行う。

#### 2. 無効例の治療計画

その後の治療は主治医の判断にまかせる。

### 13. 計画書の変更および試験の中止

#### 1. 計画書の変更

試験の進行中に計画書の変更を余儀なくされた場合は、企画実行委員長は変更内容を試験担当医師に速やかに連絡する。

#### 2. 試験の中止

試験の途中で不測の事態が生じて試験全体を中止せざるを得なくなった場合、企画実行委員長は速やかに中止理由とともに試験担当医師に連絡する。

### 14. 症例記録

#### 1. 症例記録用紙の様式

本試験に用いる症例記録用紙の様式は、別紙「再生不良性貧血調査票 未治療例の重症再生不良性貧血に対するシクロスポリン+ATG療法におけるG-CSF併用療法の比較検討」とし、12週間までの臨床経過について記載する。

#### 2. 症例記録用紙記載上の注意

試験担当医師は、症例記録用紙の「担当医師各」の欄に自筆にて署名し捺印する。症例記録用紙は、黒のボールペンにて記載する。

試験担当医師は、記載内容を訂正する場合、訂正箇所を二本線で消した上から訂正印を捺印する。重要項目に関する訂正の場合には、訂正理由及び訂正年月日を記載する。

### 15. 成績発表

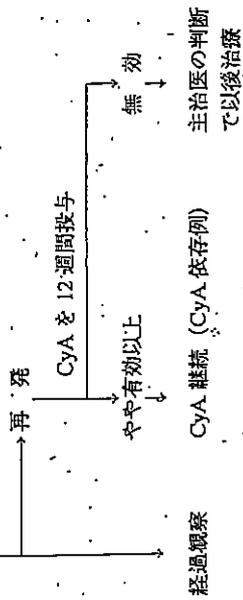
本試験の成績は、研究会全体のものとし、会員の同意の上で企画実行委員長の責任のもとに公表する。学会発表、論文発表は原則として登録症例が多い施設が行うこととする。各施設毎の成績の発表は企画運営委員長の了解を得た上で行うものとする。

# 各群のフローチャート

ATG+CyA 群 または ATG+CyA+G-CSF 群



\* G-CSF 併用群は  
G-CSF 中止  
\* CyA は1ヶ月間  
継続し以後漸減



## 検査スケジュール

検査項目	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週 (1年後)
末梢血塗抹検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
尿検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液生化学検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
骨髄液検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CPM アンカー-ゲン検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
シクロスポリン血中濃度検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
HLA-DRB1 タイピング	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
HUMARA による解析	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
HAM 抗体の陽性検査 (●)												(●) (●)
HST72 陽性率の解析	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CD4 解析	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

- 1) シクロスポリン依存性例は継続的に血中濃度を測定する。
- 2) 3) 実施可能な場合は行う。

# 8. 再生不良性貧血の同種骨髓移植の現状と将来

西田 徹也・小寺良尚<sup>1)</sup>  
Tetsuya Nishida Yoshina Kodera

**図 Summary** わが国における再生不良性貧血に対するHLA一致同胞間骨髓移植は極めて良好な成績であるが、非血縁間同種移植は無菌生培養法が不可欠で、非血縁者間同種移植では、生着不全・拒絶率が高く、また、診断から移植まで長時間を要し、その間の輸血量の増加などが影響していると考えられる。

今後、非血縁者間同種移植の成績をさらに向上させるために、ドナープールの拡大と、迅速なドナーコーディネーターが必要である。また、骨髓に代わる造血幹細胞の供給源として末梢血と臍帯血が注目されており、非血縁者間末梢血幹細胞移植および臍帯血移植が行われるようになると考えられる。

## はじめに

骨髓移植は、健全なドナーの骨髓を輸注することにより、急性白血病や悪性リンパ腫などの腫瘍に対する強力な化学療法のとに破壊された患者の造血組織を再構築したり、再生不良性貧血、先天性免疫不全症候群などの機能不全に陥った造血幹細胞や免疫担当細胞の組織全体を置き換えることを目的とした治療法である。

再生不良性貧血は、末梢血の汎血球減少と骨髓の低形成を特徴とする難治性血液疾患で、本疾患の病態は造血幹細胞の減少であり、骨髓移植により正常な造血再構築が可能となり、治療が期待できる疾患である。

近年、同種骨髓移植の治療成績の向上により、骨髓移植は重症再生不良性貧血の根治療法として確立されている。よって、本稿では、再生不良性貧血に対する同種骨髓移植の現状と将来について記述する。

## 1. 骨髓移植の適応

再生不良性貧血に対する治療法としては、同種骨髓移植の他に、アンドロゲン療法、サイトカイン療法、antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine A (CyA) などを用いた免疫抑制療法があり、その重症度に応じて治療法を選択する必要がある。

再生不良性貧血に対し、骨髓移植は成功すれば、完全な治癒が期待できる。しかし、移植片拒絶防止のための強力な移植前処置による臓器障害、graft versus-host disease (GVHD) および重篤な感染症などの致死的な合併症が生じうる。また、移植前に頻回に輸血を受けた患者では生着不全が起りやすく、生着不全が生じた場合には再移植しなければならず、90%以上の高率で死亡する<sup>2)</sup>。従って、移植の適応は慎重に検討すべきである。汎血球減少が高度で、出血や感染の危険性が高く、予後不良と考えられる重症例が骨髓移植の適応とされる。以下に重症例に対する治療法について骨髓移植を中心に述べる。

## 1) 45歳以下(全身状態が良ければ50歳以下)の成人

HLA一致血縁ドナーが得られれば、まず骨髓移植が選択される。HLA一致血縁ドナーが得られない場合には、有効率の高い antilymphocyte globulin (ALG)/ATGとCyAの併用による免疫抑制療法を試み、3カ月経っても反応が認められない場合には、非血縁者間同種移植の適応となる。

## 2) 45(50)歳以上の高齢者

高齢者ではGVHDなどの移植関連の合併症が高率となるため、まずは免疫抑制療法が選択される。しかし、近年、骨髓移植の成績が向上し、50歳以上の患者に対する骨髓移植の成功例も報告され、高齢者においてもHLA一致血縁者間同種移植は考慮の対象となる。

## 3) 小児

HLA一致血縁ドナーが得られれば、骨髓移植が第一選択となる。HLA一致血縁ドナーが得られない場合には、ALG/ATGとCyA併用による免疫抑制療法を施行する。免疫抑制療法に反応がみられない症例では非血縁者間同種移植が考慮される。なお、中等症でも輸血依存症例では、HLA一致血縁者間同種移植は積極的に考慮してもよいと考ええる。

## 2. 骨髓移植の実際

### 1) 前処置

再生不良性貧血の移植において前処置は最も重要な点である。患者の造血細胞を完全に再生不能に陥らせるとともに、骨髓の造血環境を保持しなければならぬ。これにより、移植された細胞が拒絶を受けることなく、細胞増殖が可能

表1 重症再生不良性貧血の主な前処置

前処置	day	文献
	-7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0	
CY (50mg/kg × 4) +TLI (7.5Gy × 1)	↑ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	2)
CY (50mg/kg × 4) +TBI (2.5G × 2/1 × 1), TLI (5Gy × 1)	↑ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	3)
CY (50mg/kg × 4) +ATG (30mg/kg × 3)	↑ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	4)
CY (60mg/kg × 2) +ATG (25mg/kg × 4) +TBI (2.5Gy × 2/1 × 2)	↑ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	5)
CY (50mg/kg × 4) +ATG (25mg/kg × 4) +TLI (7.5Gy × 1)	↑ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	6)
非血縁者間	↑ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	4)

CY: cyclophosphamide TLI: total lymphocyte irradiation  
TBI: total body irradiation ATG: anti-thymocyte globulin

1) 名古屋第一赤十字病院内科 1) 第4内科部長

3. 骨髓移植の成績

となる。前処置としては、合併症が少なく、拒絶を防ぎうる方法が選択される。移植前の輸血量が多い場合や mixed lymphocyte culture (MLC) 陽性例では拒絶の頻度が高い。その際には、臓器障害は強いものの、total body irradiation (TBI) が加えられることがある。また、ATGも拒絶予防に有効であり、使用されている。代表的な前処置を表1に示す。

2) GVHD 予防法

短期 methotrexate (MTX) と CyA の併用が一般的である。前処置で ATG を用いた症例では、GVHD のコントロールに FK506 や methylprednisolone 大量療法などを用いることで、EB virus-associated lymphoproliferative disorder などの重篤な感染症が生じることがあるので注意が必要である。

3) 輸注細胞数

輸注細胞数が少ないことも拒絶のリスクファクターであり、十分量の造血幹細胞を移植する必要がある。有核細胞として患者の体重あたり  $3 \times 10^7 / \text{kg}$  が標準とされている。

なお、表4に示すように、TBIを前処置に経

再生不良性貧血に対する骨髓移植の問題点として拒絶と GVHD が挙げられる。移植前処置の強化や GVHD 予防に対する短期 MTX + CyA の導入により成績は向上し、現在、わが国における HLA 一致同胞間骨髓移植の5年生存率は82%と極めて良好な成績である<sup>7)</sup>。

1991年12月に日本骨髓バンクが設立されて以来、非血縁者間骨髓移植が盛んに行われるようになった。そこで、図1に1993年1月から1996年3月までに施行された16歳以上の重症再生不良性貧血に対する骨髓移植の成績を示す<sup>8-10)</sup>。非血縁者間骨髓移植の無病生存率は54% ( $n=33$ ) と、HLA一致同胞間の77% ( $n=63$ ) と比較し有意に低い ( $p=0.018$ )。非血縁者間骨髓移植は、生着不全・拒絶率が12.9%と有意に高く ( $p<0.02$ ) (表2)、また、診断から移植までの月数も24カ月と HLA一致同胞間の3倍の時間を要し (表3)、その間の輸血量の増加などが非血縁者間骨髓移植の成績に影響していると考えられる。

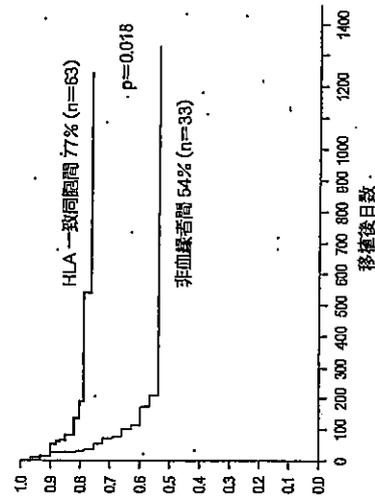


図1 重症再生不良性貧血の骨髓移植の無病生存率 (1993年1月から1996年3月までに実施された症例、16歳以上) 非血縁者間骨髓移植の無病生存率は54%と HLA一致同胞間と比較して低い。

表2 骨髓移植における生着不全・拒絶率

疾患	HLA一致同胞間	非血縁者間
重症再生不良性貧血	1/65 (1.5%)	8/52 (12.9%)

$p < 0.02$

み入れることで、生着不全・拒絶率が低くなっている。15歳以下の小児においては、非血縁者間でも75% ( $n=29$ ) と比較的良好な成績である。

4. 今後の課題

重症再生不良性貧血に対する骨髓移植は、比較的若年の患者で HLA一致血縁ドナーが得られれば第一選択となるが、得られない場合には骨髓バンクに登録し、適合ドナーを選択する。近年、HLA class I および class II 抗原の DNA typing 法が開発され、HLA の DNA レベルまで一致したドナーを選択することができるようになり、また FK506 などの新しい免疫抑制剤の導入により、重篤な GVHD の発症頻度を低く抑えることが可能となった。今後、非血縁者間骨髓移植の成績をさらに向上させるためには、HLA の適合度のよりよいドナーを得るためのドナープールの拡大と、診断から移植までの期間を短縮するための迅速なドナーコーディネイトが必要である。

造血幹細胞の供給源として末梢血と臍帯血がある。末梢血幹細胞移植では、幹細胞採取の際に全身麻酔の必要がなく、ドナーに対する負担が軽いため、ドナープールの拡大が期待でき、今後、非血縁者間末梢血幹細胞移植が行われるようになる可能性がある。

臍帯血移植は、ドナーに対する負担がなく、リンパ球が未熟で GVHD が重症化しにくいといった、HLA 不適合の許容度が高いという利点がある。しかし、採取量が限られており、体重の重い患者への移植では生着不全が増加するため、保移植の対象患者が体重によって制限される。保

表3 診断から骨髓移植までの月数

疾患	HLA一致同胞間	非血縁者間
重症再生不良性貧血	8 (2-63)	24 (7-92)

表4 非血縁者間骨髓移植における SAA の前処置 治療別の生着不全・拒絶率

全身放射線照射 (TBI)	あり ( $n=40$ )	なし ( $n=22$ )
抗リンパ球抗体 (ATG/ALG)	使用 ( $n=36$ )	未使用 ( $n=26$ )
	7.5%	22.7%
	13.9%	11.5%

SAA: severe aplastic anemia  
ATG: antithymocyte globulin  
ALG: antilymphocyte globulin

存した臍帯血中の幹細胞を *in vitro* で増幅することなどが検討されている。すでに、欧米では600例以上の非血縁者間臍帯血移植が行われており、わが国でも臍帯血バンクが設立され、今後、小児を中心に非血縁者間臍帯血移植が行われるようになると思われる。

文 献

- McCann SR, Bacigalupo A, Gluckman E et al: Graft rejection and second bone marrow transplants for acquired aplastic anaemia: a report from the Aplastic Anaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplant Group. Bone Marrow Transplant 13: 233, 1994
- Sanders JE, Whitehead J, Storb R et al: Bone marrow transplantation experience for children with aplastic anaemia. Pediatrics 77: 179, 1986
- McClave PE, Hazake R, Miller W et al: Therapy of severe aplastic anaemia in young adult and children with allogeneic bone marrow transplantation. Blood 70: 1325, 1987
- 村田 隆, 野江匡治, 田代浩史ほか: 単一施設における非血縁者間骨髓移植と同胞間骨髓移植の

- 比較検討. 臨床血液 37 : 1245, 1996
- 5) Storb R, Weiden PL, Sullivan KM, et al : Second marrow transplants in patients with aplastic anemia rejecting the first graft : Use of a conditioning regimen including cyclophosphamide and antithymocyte globulin. Blood 70 : 116, 1987
- 6) Kojima S, Inaba J, Kondo M, et al : Unrelated donor marrow transplantation for severe acquired aplastic anemia using cyclophosphamide, antithymocyte globulin, and total body irradiation. Blood 86 : 281, 1995
- 7) 浅野茂隆 : 骨髓移植分科会長報告, 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班, 平成 7 年度研究業績報告書, p 76, 1996
- 8) 森島蓉枝 : 日本骨髓バンクを介した非血縁者間骨髄移植の成績, 厚生省骨髄移植研究班小寺班報告書, 1997
- 9) 浜島信之 : 成人での造血細胞移植, 日本造血細胞移植学会 : 平成 8 年度全国調査報告書, 1996
- 10) 濱口元洋, 小寺良尚 : 公的骨髓バンクの成績と血縁者間骨髄移植の比較. 臨床血液 39 : 339, 1998

## Decreased Infection-Related Mortality and Improved Survival in Severe Aplastic Anemia in the Past Two Decades

Jessica M. Valdez,<sup>1,2\*</sup> Phillip Scheinberg,<sup>3\*</sup> Olga Nunez,<sup>2</sup> Colin O. Wu,<sup>4</sup> Neal S. Young,<sup>2</sup> and Thomas J. Walsh<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Howard Hughes Medical Institute, National Institutes of Health Research Scholara Program, Pediatric Oncology Branch, National Cancer Institute, and Hematology Branch, Office of Biomedical Research, National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland; and <sup>2</sup>Transplantation-Oncology Infectious Diseases Program, Weill Cornell Medical College of Cornell University, and New York Presbyterian Hospital, New York, New York

**Background.** Persistent neutropenia associated with severe aplastic anemia (SAA) is an important risk factor for development of life-threatening infections. Earlier studies underscored the high mortality associated with invasive fungal infections (IFIs) in SAA. However, little is known about the current patterns of infections and the impact of advances in anti-infective therapy on survival in SAA.

**Methods.** We reviewed the records of 174 patients with SAA admitted to the Hematology Branch at NHLBI from 1989 to 2008 who were unresponsive to initial immunosuppressive therapy (IST) at 6 months. Three patient groups determined by IST protocol and time interval were compared: group 1 (43 patients; December 1989–October 1996), group 2 (51 patients; November 1996–October 2002), and group 3 (80 patients; November 2002–April 2008). Outcome variables included infections, patterns of resistance, survival, and infection-related mortality. **Results.** During the past 2 decades, infection-related mortality decreased from 37% in group 1 to 11% in group 3 ( $P < .001$ ), and the frequency of IFIs decreased from 49% in group 1 to 8% in group 3 ( $P < .001$ ). Overall 5-year survival for all patients ( $n = 420$ ) increased from 64% in group 1 to 79% in group 3 ( $P < .001$ ). Among non-responders ( $n = 174$ ), it increased from 23% in group 1 to 57% in group 3 ( $P < .001$ ). In multivariate analysis younger age, absolute neutrophil count  $>200$  cells/ $\mu$ L before IST, absence of IFIs, and use of voriconazole were independently predictive of survival.

**Conclusion.** During the past 2 decades, there has been a significant decrease in IFIs, infection-related mortality, and overall mortality in patients with SAA unresponsive to initial IST.

A half century ago, severe aplastic anemia (SAA) was an almost universally fatal disease with treatment options limited to androgens, transfusion support, and antibiotics. Hematologic improvement was infrequent, and infectious complications usually led to death. The introduction of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the 1970s [1, 2] and immunosuppressive

therapy (IST) with anti-thymocyte globulin (ATG) and cyclosporine (CsA) in the 1980s [3, 4] led to striking improvement in survival because of hematologic recovery. Despite advances in IST for SAA, infectious remain the main cause of death, with invasive fungal infections (IFIs) being the most lethal [5].

There has been a strong link between response to IST and survival across many SAA protocols [6–8]. In general, responders have long-term survival of 80%–90%, whereas for non-responders, survival has been 20% to 30% [9]. In addition, robust improvement in blood counts correlates with better long-term survival rates [9]. Unfortunately, since the introduction of ATG + CsA, hematologic response rate has remained steady at 60%–70% despite efforts to improve on the ATG + CsA platform. The addition of a third drug to the ATG + CsA regimen has not been beneficial [7, 10–12], and

The 3 h-ATG regimens have yielded virtually identical outcomes [4, 11, 12]. In addition, 2 non-ATG-containing regimens were used, as previously described cyclophosphamide (CsA) [13] and alemtuzumab [16]. The majority of patients received an ATG-based regimen ( $n = 154$ ), whereas only 20 received a non-ATG-containing regimen. G-CSF and prophylactic antifungal or antibacterial agents were not administered in the IST protocols.

### Statistical Analysis

Summary statistics including mean values, proportions, and their corresponding standard errors were used to describe patients' age, sex, and other baseline characteristics. To evaluate differences in baseline characteristics, response rates, and survival over time, patients were divided into 3 groups based on the year when they received their initial IST. *P* values based on multiple-sample tests for proportions, analysis of variance *F*-tests and log-rank tests in survival analysis were used to compare patients' demographic characteristics and survival probabilities across the 3 time periods. Because all patients had been followed up for at least 12 months, the effects of covariates on the probability of mortality within 12 months were analyzed using multivariate logistic regression models, as well as Cox proportional hazard models. Probabilities of long-term survival for patients with different time periods for receipt of the first IST and other baseline risk factors were evaluated using Kaplan-Meier estimates and Cox proportional hazard models. Subgroup analyses were performed separately for IST responders, non-responders, and patients who received antifungal agents. Differences in proportions of causes of bloodstream infections between groups were performed with Fisher's exact test. Numerical results were computed by  $\delta$ -PLUS statistical package (Insightful).

### RESULTS

Among 420 patients who received IST for SAA from 1989 through 2008 according to different treatment protocols, 174 were non-responders; their characteristics are shown in Table 1.

### Bacterial Infections

Results of blood cultures were compared among groups 1–3; organisms that were isolated over time are shown in Figure 1. To avoid overrepresentation of isolates from individuals with multiple cultures of the same organism, blood cultures that were repeatedly positive for the same species in the same patient were counted only once. There was no apparent change in overall distribution of bacterial infections or resistance patterns that would account for improved survival in SAA.

During the past 2 decades, the following patterns of bloodstream infections occurred: decreased prevalence of infections due to coagulase-negative *Staphylococcus* species (from 53% to 25%; relative risk = 2.14; 95% CI, 1.34–3.42;  $P = .003$ ).

more-potent lymphocytotoxic agents have generated conflicting data [13, 14]. Thus, there remains a sizeable population of patients with SAA who remain pancytopenic after IST who depend upon supportive care measures for management of life-threatening infections and other complications of pancytopenia. Hematological salvage treatments in these unresponsive cases include a repeat course of IST or HSCT from a histocompatible sibling or alternative donor. Therefore, the ability to support IST-unresponsive patients through extended periods of pancytopenia to receive these salvage hematological interventions is critical to their outcome.

Despite the lack of progress in achieving higher response rates in the last 2 decades, we observed marked improvement in survival during the same time period. Here, we report the pattern of infections, the causes related to death, and the impact of newer antifungal agents on survival among non-responders to IST at our institution.

### PATIENTS AND METHODS

#### Patient Demographic Characteristics

Consecutive patients who fulfilled diagnostic criteria for SAA were enrolled in sequential treatment protocols from November 1989 through April 2008 at the Warren Grant Magnuson Clinical Center and Mark O. Hatfield Clinical Research Center at the National Institutes of Health in Bethesda, Maryland. All patients (or their legal guardians) signed informed consent according to the Institutional Review Board of the National Heart, Lung, and Blood Institute. For protocol entry purposes, SAA was defined as bone marrow cellularity of  $\leq 0\%$  and severe pancytopenia satisfying at least 2 of the following peripheral blood count criteria: (1) absolute neutrophil count (ANC)  $<500$  cells/ $\mu$ L; (2) absolute reticulocyte count (ARC)  $<50,000$  cells/ $\mu$ L; and (3) platelet count  $<20,000$  platelets/ $\mu$ L [4]. Response was defined as no longer meeting criteria for SAA and was determined at 3 and 6 months after ATG [4].

#### Study Design and SAA Treatment Regimens

We retrospectively reviewed the records of 174 patients with SAA treated at the Hematology Branch who were unresponsive to initial IST from 1989 through 2008. Three patient cohorts were defined by date of implementation of the different immunosuppression protocols of similar duration at our institution: 43 patients treated from December 1989 through October 1996 (group 1), 51 patients treated from November 1996 through October 2002 (group 2), and 80 patients treated from November 2002 through April 2008 (group 3). Four ATG-based regimens were used, as previously reported: horse ATG (h-ATG)/CsA [4], h-ATG/CsA/aztreonam/mofetil (MAMF) [12], h-ATG/CsA/strolium [11], and rabbit ATG (r-ATG)/CsA [15].

Received 19 August 2010; accepted 17 December 2010.

\*J.M.V. and P.S. contributed equally to this work. Correspondence: Thomas J. Walsh, MD, Transplantation-Oncology Infectious Diseases Program, Weill Cornell Medical College of Cornell University, 1300 York Ave., Box A-42, New York, NY 10021 (twalsh@med.cornell.edu).

Clinical Infectious Diseases 2011;52(16):726–735  
© The Author 2011. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org.  
DOI: 10.1093/cid/cir665

group 1 (Table 5). Thus, infectious diseases supportive care with newer antifungal agents contributed to the superior 1-year survival rate in recent years among patients with SAA who were unresponsive to initial IST.

That patients with unresponsive SAA were supported more effectively in groups 2 and 3 also enabled them to survive to receive hematologic salvage therapies. Although 6-month survival among those with unresponsive SAA was significantly improved in both groups 2 and 3 (Figure 2), 5-year survival (Figure 2) was significantly better in those unresponsive patients in group 3. We therefore sought to understand the effect of hematologic salvage therapies in groups 2 and 3. Hematologic salvage therapies consisted of a second cycle of IST or allogeneic HSCT, which were implemented more frequently in groups 2 and 3 because of the development of salvage protocols in these time periods for those who experienced failure of an initial course of IST. In group 2, ~70% (36 of 51) of the patients who experienced failure of initial IST underwent hematological salvage therapy, and in group 3, 99% (77 of 80) of the patients underwent salvage therapies (Table 1). In contrast, only 3% (4 of 43) of the patients underwent salvage therapies in group 1. In group 2, 13 patients (36%) had successful hematological salvage (ie, responded to repeat IST or are alive after HSCT), and in group 3, 42 patients (55%) had successful salvage therapy.

**DISCUSSION**

This study of a large cohort of patients with SAA demonstrates that, among those who are unresponsive to initial IST, survival has markedly improved during the past 20 years. This improvement in overall survival has occurred in conjunction with decreased infection-related mortality and decreased frequency of IFIs. Multivariate analysis identified younger age, ANC >200/ $\mu$ L before IST, absence of IFI, and use of voriconazole as independent variables associated with survival. Occurrence of bacteremia without IFI was not predictive of mortality.

In assessing potential risk factors for the development of infection across the 3 groups, a significant difference is observed in Table 1 for ANC, from a mean of 253 cells/ $\mu$ L to a mean of 320 cells/ $\mu$ L. However, this difference is unlikely to be biologically significant. Instead, the proportion of patients with an ANC <200 cells/ $\mu$ L, which is a powerful predictor of infections in neutropenic hosts [17], did not differ among the groups over time.

The severe morbidity and mortality associated with infectious complications in patients with SAA before 1990 were well described, with the greatest mortality caused by invasive aspergillosis [5]. The current study demonstrates an approximately 5-fold reduction in the frequency of IFIs in SAA, from 49% in group 1 to 8% in group 3. This reduction is predominantly

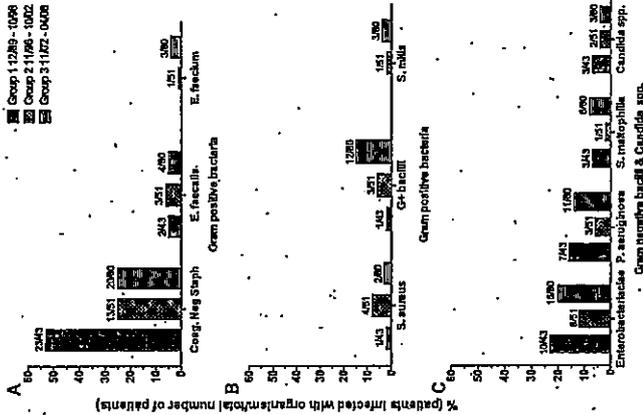


Figure 1. Organisms identified in blood cultures from specimens obtained from patients with severe aplastic anemia in the 3 different study groups. Cultures from the same patient that were repeatedly positive for the same organism were counted only once to avoid overrepresentation. The absolute number of occurrences of each organism is shown as the numerator above each bar, with the total number of patients for each time period shown as the denominator.

months after immunosuppressive therapy. No substantial changes occurred in this pattern across the study cohorts.

Among non-responders to IST, infection-related mortality decreased from 37% (16 of 43 patients) in group 1 to 11% (9 of 80 patients) in group 3 ( $P < .001$ ). In a logistic regression model, factors that were independently associated with 1-year mortality in multivariate analysis of non-responders to IST were older age, pretreatment ANC <200/ $\mu$ L, and IFIs (Table 5). To understand the effect of specific antifungal agents, multivariate analysis using D/AmB compared with voriconazole was performed in patients who received a diagnosis of IFIs. The use of voriconazole (primarily in group 3) was independently associated with better 1-year survival, compared with survival among those who received D/AmB, which was administered primarily to those in

Table 1. Patient Characteristics of Nonresponders to Immunosuppressive Therapy

Variable	Group 1 (1989-1996)		Group 2 (1996-2002)		Group 3 (2002-2008)		P
	No. (%) of patients	Mean value $\pm$ SE	No. (%) of patients	Mean value $\pm$ SE	No. (%) of patients	Mean value $\pm$ SE	
Total	74	43	174	80	174	80	.019
Age, years	46.0 $\pm$ 2.5	46.0 $\pm$ 2.5	46.7 $\pm$ 2.7	46.7 $\pm$ 2.7	46.0 $\pm$ 2.5	46.0 $\pm$ 2.5	.757
Sex							
Male	43 (58)	22 (51)	97 (56)	48 (60)	97 (56)	48 (60)	.757
Female	31 (41)	21 (49)	77 (44)	31 (39)	77 (44)	31 (39)	
Baseline (0-100)	21 (28)	22 (51)	21 (12)	22 (28)	21 (12)	22 (28)	.002
ANC	280 $\pm$ 23	263 $\pm$ 44	276 $\pm$ 42	276 $\pm$ 42	320 $\pm$ 36	320 $\pm$ 36	.019
ANC <200	11 (15)	11 (26)	11 (6)	11 (14)	11 (6)	11 (14)	.705
ALC	1143 $\pm$ 43	1072 $\pm$ 89	1120 $\pm$ 81	1120 $\pm$ 81	1190 $\pm$ 67	1190 $\pm$ 67	.138
Platelet count	10,084 $\pm$ 850	10,283 $\pm$ 1003	12,040 $\pm$ 1588	12,040 $\pm$ 1588	16,584 $\pm$ 1,476	16,584 $\pm$ 1,476	.002
Salvage therapy	1 (2)	22 (42)	49 (28)	49 (61)	86 (52)	86 (61)	.052
HSCT	0	1 (2)	22 (13)	22 (28)	26 (15)	26 (33)	.002

NOTE. Baseline values are given. ALC, absolute lymphocyte count; ANC, absolute neutrophil count; AFC, absolute reticulocyte count; IST, immunosuppressive therapy; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; SE, standard error.

\* Log  $\chi^2$  + 1 transformations for  $\chi^2$ -ANC, ALC, AFC, absolute reticulocyte count were used for calculating the P values.

increased prevalence of infections due to gram-positive bacilli (from 2.3% to 15%; relative risk = 0.15; 95% CI, 0.03-1.34;  $P = .03$ ), and no significant change in the prevalence of infections due to gram-negative bacilli (from 46% to 41%; relative risk = 1.13; 95% CI, 0.74-1.70;  $P = .70$ ). The distribution of bacteria and *Candida* species at the species level as causes of bloodstream infections is summarized in Table 2.

Antibiotic susceptibility profiles of bacterial isolates recovered from patients in groups 1-3 over the 20-year period are presented in Table 3. An increase in the pattern of resistance developed over time in *Pseudomonas* species and *Klebsiella* species against ciprofloxacin, ceftazidime, imipenem, and tobramycin. Resistance to ciprofloxacin occurred similarly in *Escherichia coli*. No carbapenemase-producing *E. coli* or *Klebsiella* species were identified in this cohort. Among the gram-positive bacteria, *Enterococcus faecium* emerged as vancomycin resistant in group 2.

A marked decrease in microbiologically documented fungal pneumonia and sinusitis occurred after 2000 (Table 4). Fungal pneumonias decreased from 30% to 3% ( $P < .001$ ), whereas fungal sinusitis decreased from 16% to 5% ( $P = .05$ ). *Aspergillus* species were the most common fungal pathogens recovered in this patient population.

In persistently neutropenic hosts. Since the use of empirical antifungal therapy with DAAMB for persistently febrile neutropenic patients was introduced in group 1 [18, 19], there has been considerable improvement in the safety and tolerability of the newer antifungal agents used in groups 2 and 3. Liposomal amphotericin B was introduced in the early period of group 2 [20], and voriconazole [21] was used in the latter portion of group 2 and throughout group 3, both during the investigation period and after approval. The improved safety profile of these drugs permitted their use throughout extended periods of neutropenia in patients, including those with pulmonary infiltrates. Our findings are consistent with those of Cordanner et al [22], which demonstrated the preventive effects of empirical antifungal therapy in persistently neutropenic patients.

The beneficial effects of this strategy of empirical antifungal therapy also occurred in the context of early and improved diagnostic procedures. Diagnostic CT imaging was commonly used in febrile patients. Patients with SAA and pulmonary infiltrates routinely underwent bronchoalveolar lavage, and those with sinus abnormalities were evaluated by direct endoscopic visualization. Although serum galactomannan and (1-3)- $\beta$ -D-glucan were studied as investigational biomarkers, they were not used in routine patient care in this SAA population.

Because several variables may have contributed to the improved outcome of IST unresponsive patients with SAA, we conducted a logistic regression analysis of the probability of death within the first year after IST. The logistic regression model demonstrated that older age, ANC <200/ $\mu$ L, and the presence of IFIs were positive predictive covariates for 1-year mortality. Although age and neutropenia are well-known determinants of mortality in SAA [23, 24], to our knowledge, this is the first report describing the independent impact of IFIs in a logistic regression model. We then further explored whether newer antifungal therapy was an independent predictor of improved outcome among the patients receiving those compounds. In comparison with patients with IFIs who received DAAMB (mainly those in group 1), those who received voriconazole (mainly those in group 3) had a significantly improved outcome, with approximately 12-fold odds ratio as an independent variable. Also notable in this higher risk group receiving antifungal therapy is the importance of neutropenia, which had a 15-fold odds ratio for mortality.

The role of improved antifungal supportive care is more clearly defined in the first 6 months following IST among nonresponders, because alternative modalities that may confer better survival, such as repeat IST and/or HSCT, were not routinely employed. The improvement in survival beyond 6 months also benefited from repeat IST and/or HSCT introduced primarily in groups 2 and 3 (Table 1). Improved infectious disease supportive care during the 6-month period

Table 1. Susceptibility Profiles of Selected Organisms

Organism and antibiotics	No. of resistant isolates/total isolates (%)		
	Group 1 (n=43)	Group 2 (n=51)	Group 3 (n=80)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0/1 (0)	0/7 (0)	0/1 (0)
<i>Enterobacteriaceae</i>	0/0 (0)	13/4 (33)	5/6 (100)
Vancomycin	0/2 (0)	0/2 (0)	0/5 (0)
Vancomycin	0/5 (0)	3/15 (20)	5/11 (45)
Fluconazole	0/5 (0)	0/16 (0)	4/13 (31)
Cefepime	0/0 (0)	0/0 (0)	2/10 (20)
Meropenem	1/2 (5)	1/1 (10)	0/8 (0)
Ciprofloxacin	0/5 (0)	0/2 (0)	0/3 (0)
Ceftazidime	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Imipenem	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Meropenem	1/2 (5)	1/1 (10)	0/8 (0)
Torsemide	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Cloxacillin	0/5 (0)	0/2 (0)	0/3 (0)
Ceftazidime	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Imipenem	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Tobramycin	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Enterobacter cloacae	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Ceftazidime	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Imipenem	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Tobramycin	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)

NOTE. NT, not tested.

related to a marked diminution in the frequency of invasive pulmonary aspergillosis. This decrease occurred in the setting of structured management of potential infections, which included empirical antifungal therapy throughout the past 20 years. Antifungal prophylaxis was not used for antimicrobial supportive care in these patients.

IFIs in persistently neutropenic patients are difficult to diagnose. At the same time, early initiation of antifungal therapy improves outcome. Pizzo et al [18] described the rationale for empirical antifungal therapy as providing early treatment for patients with clinically suspected IFIs and prevention of mycoses

Table 2. Bloodstream Isolates in Patients with Severe Aplastic Anemia

Microbiological organism	Total (n=174)	Group 1 (n=43)	Group 2 (n=51)	Group 3 (n=80)
<i>Candida albicans</i>	56	23	13	20
Unspecified coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> species	11	5	2	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	14	8	5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6	3	0	3
Other gram-positive cocci	7	1	3	3
<i>Streptococcus aureus</i>	4	2	4	2
<i>Enterobacteriaceae</i>	4	0	1	3
<i>Enterococcus faecium</i>	16	1	1	14
Gram-positive bacilli	4	0	0	4
Unspecified gram-positive bacilli species	6	0	1	5
<i>Clostridium difficile</i>	2	0	0	2
<i>Clostridium sporosporum</i>	2	0	0	2
<i>Clostridium perfringens</i>	32	10	6	16
<i>Escherichia coli</i>	13	3	1	9
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	0	2	3
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	0	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	3	4	2	5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	1	0	2
Unspecified gram-negative bacilli species	10	0	1	9
<i>Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia</i>	10	3	1	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> and non-lactose fermenters	21	7	3	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	3	2	8
Other gram-negative bacilli	4	3	0	1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	1	0	0
<i>Capnocytophaga putrescentiae</i>	2	0	0	2
Acinetobacter species	3	3	2	1
Other gram-negative bacilli and other yeasts	3	1	1	1
<i>Candida albicans</i>	1	1	0	0
<i>Candida tropicalis</i>	1	1	0	0
<i>Candida guilliermondii</i>	1	0	1	0
<i>Malessezia furfur</i>	1	0	0	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	12	3	4	5
Aerobic bacteria	1	0	0	1
<i>Legionella pneumophila</i> serotype 4	1	0	0	1
<i>Leptotrichia</i> species	1	0	0	1
<i>Propionibacterium</i> species	8	0	0	8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	13	0	0	13

\* *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Stenotrophomonas maltophilia*.  
 † *Lactobacillus* species, *Diffractibacter* casei, and *Rothia mucilaginosa*.  
 ‡ *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium parafortium*, and *Mycobacterium mageritense*.

Table 4. Infections and Causes of Death in Patients with Severe Aplastic Anemia

Variable	Total (n=174)	Group 1 (n=43)	Group 2 (n=51)	Group 3 (n=80)
<b>Infections</b>				
<b>Pneumonia</b>				
Bacterial	18 (10)	13 (30)	3 (6)	2 (3)
Fungal <sup>a</sup>	18 (10)	13 (30)	3 (6)	2 (3)
<b>Sinusitis</b>				
Bacterial	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (5)
Fungal <sup>a</sup>	12 (7)	7 (16)	1 (2)	4 (5)
<b>Systemic mycelial</b>	20 (11)	13 (30)	5 (10)	2 (3)
<b>Viral respiratory infections<sup>b</sup></b>	6 (3)	0 (0)	3 (6)	3 (4)
<b>Other respiratory infections<sup>c</sup></b>	16 (9)	6 (14)	2 (4)	8 (10)
<b>Pulmonary tuberculosis</b>	2 (1)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
<b>Systemic mycelial</b>	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
<b>Bacteremia</b>	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
<b>Meningitis</b>	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
<b>Septicemia</b>	84 (48)	37 (86)	23 (45)	24 (30)
<b>Infection-related deaths<sup>d</sup></b>	16 (9)	14 (32)	9 (17)	3 (4)
<b>Fungal<sup>a</sup></b>	39 (22)	16 (37)	14 (27)	9 (11)
<b>Bacterial</b>	17 (10)	6 (14)	7 (14)	4 (5)
<b>Septic</b>	10 (6)	4 (9)	6 (12)	0 (0)
<b>Neutropenic</b>	6 (3)	4 (9)	2 (4)	0 (0)
<b>Hemorrhage</b>	8 (5)	1 (2)	2 (4)	5 (6)
<b>Myelosuppression</b>	6 (3)	2 (5)	2 (4)	2 (3)
<b>HSCT</b>	16 (9)	6 (14)	6 (12)	4 (5)

NOTE. Causes of death were attributed by the patient's primary care physician. Causes of death not confirmed to be infectious, secondary to other conditions, surgeries, accidents or of unknown causes are not depicted. GI, gastrointestinal tract; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; HSV, herpes simplex virus; MDS, myelodysplasia.

<sup>a</sup> *Stenotrophomonas maltophilia* (2), *Pseudomonas aeruginosa* (2), and *Mycobacterium avium* (1).

<sup>b</sup> *Aspergillus* species (4), *Aspergillus fumigatus* (1), *Aspergillus terreus* (1), *Aspergillus versicolor* (1), *Aspergillus versicolor* (1), *Aspergillus versicolor* (1), *Zygomycetes* (2), *Fusarium* (2), *Cryptococcus neoformans* (1), and *Mucor* species (1).

<sup>c</sup> *Stenotrophomonas maltophilia* (2) and *Achromobacter xylosoxidans* (1).

<sup>d</sup> *Aspergillus* species (2), *A. terreus* (4), *A. terreus* (1), *Fusarium* species (2), and *Alternaria* species (1).

<sup>e</sup> Respiratory syncytial virus (1), influenza type A (2), and adenovirus (1).

<sup>f</sup> *Ascaris lumbricoides* (2), hookworm (1), *Trichuris trichiura* (2), *Gardia lamblia* (4), *Blastocystis hominis* (6), and *Entamoeba coli* (2).

<sup>g</sup> *Stenotrophomonas maltophilia* (1).

<sup>h</sup> *A. fumigatus* (1).

<sup>i</sup> *Escherichia coli*.

<sup>j</sup> P < 0.01

of severe neutropenia allowed IST-unresponsive patients with SAA to survive to receive these salvage hematological therapies. Therefore, the ability to maintain patients alive with persistent pancytopenia after IST and the higher success of hematological salvage therapies in recent years resulted, among patients with unresponsive SAA, in the best survival for these in group 3.

Bacterial infections also pose a serious threat to patients with SAA. Despite the emergence of resistant bacteria, our limited antimicrobial armamentarium has allowed successful treatment. Gram-positive cocci represented the preponderance of bacterial isolates in our cohort. Although we considered that *Corynebacterium* species and coagulase-negative staphylococci

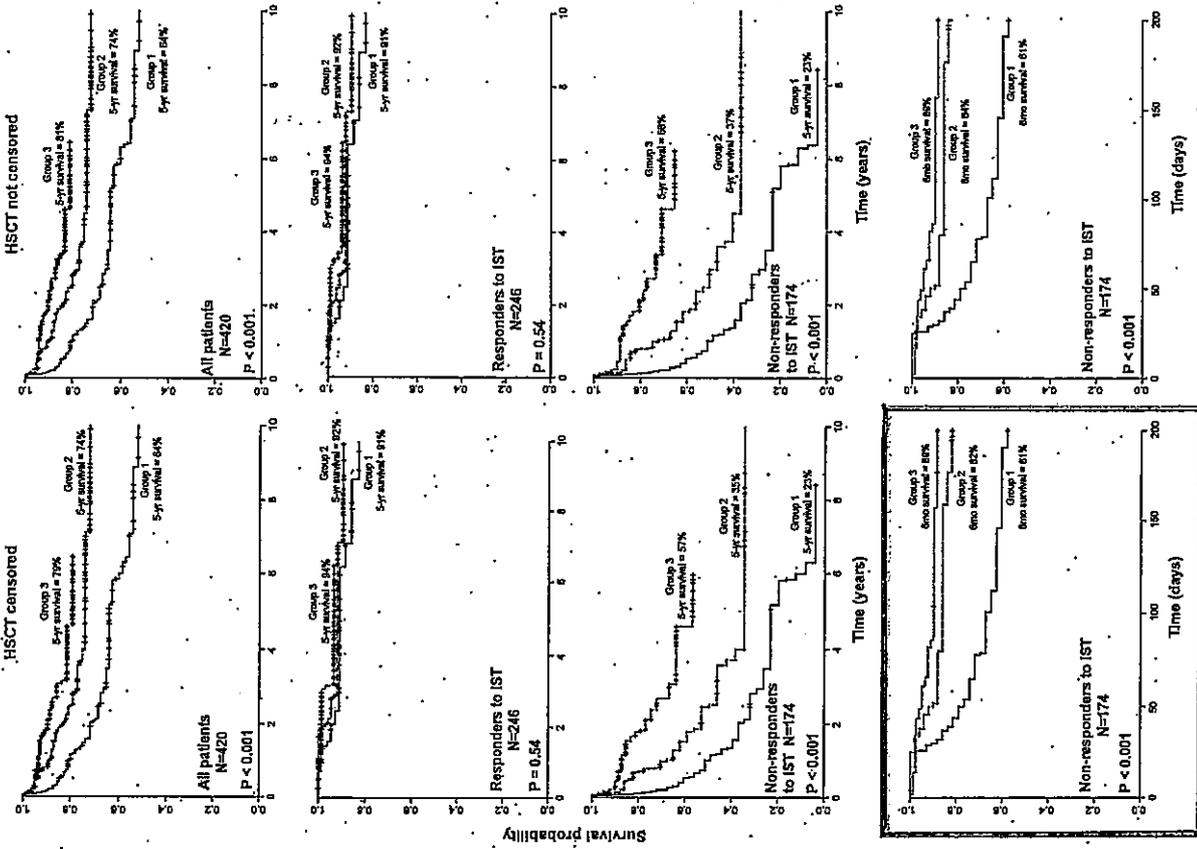


Table 5. Multivariate Logistic Regression Analysis of the Probability of Death within 1 Year for Patients Unresponsive to Initial Immunosuppressive Therapy

Risk factor	Effect of covariates and risk of death <sup>a</sup>		Effect of antifungal therapy <sup>b</sup>	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Age	1.033	1.034	0.024	1.066
ANC	0.053	0.04	0.084	1.086
ALC	0.053	0.017	0.001	0.001
PLT	0.053	0.017	0.001	0.001
ANC/ALC	0.114	1.120	0.67	13.777
PLT/ANC	0.053	0.017	0.001	0.001
PLT/ALC	0.053	0.017	0.001	0.001
Platelet count	0.053	0.017	0.001	0.001
Hemoglobin	0.053	0.017	0.001	0.001
Fungal infection	0.053	0.017	0.001	0.001
Vancomycin	0.053	0.017	0.001	0.001
Fluconazole	0.053	0.017	0.001	0.001
Isavuconazole	0.053	0.017	0.001	0.001
Effect of antifungal therapy	0.053	0.017	0.001	0.001

NOTE. The bacemupimab-only group did not include patients with a concomitant fungal infection. Fungal groups were those who had a fungal isolate identified in blood, sputum, and/or tissue (see text). The aztreonam B group does not include esophageal forms. Voriconazole refers to any voriconazole-containing regimen. Neutral lymphocyte count, ANC, absolute neutrophil count, log(ANC+1), log(ANC+1), and log(platelet+1) were used to reduce the skewness of these variables. ALC, absolute lymphocyte count; ANC, absolute neutrophil count; ALC, absolute lymphocyte count; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SD, standard deviation.

<sup>a</sup> Includes age, ANC, ALC, platelet count, bacemupimab-only infection, and fungal infection.  
<sup>b</sup> After fungal infection was found to be an independent variable predicting probability of death, a separate analysis was performed to assess the effect of voriconazole vs amphotericin B as a predictor of death (includes age, ANC, and antifungal therapy defined by if isavuconazole B was used and if a voriconazole-containing regimen was used). There were significant numbers of patients receiving echinocandins to be included in this analysis. Covariates not statistically significant in the first analysis were not included in the antifungal analysis.

up regimen consisting of carbapenem, aminoglycoside, and vancomycin is used for suspected resistant bacteria. *Enterobacter cloacae* expressing class C or type 1 stably decreased  $\beta$ -lactamase emerged as an important problem in group 2 (1996–2003), but subsequent isolates have been uniformly susceptible to ceftazidime. Increasing resistance is observed, however, among *Klebsiella* species isolates, with the appearance of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) beginning in 1996 in group 2 and continuing into the present. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* has not been observed in our population, and thus, carbapenems remain the mainstay for treating refractory infections or infectious due to ESBL strains. Consistent standards of infectious diseases supportive care and careful antibiotic stewardship are continually maintained to avoid the emergence of highly drug-resistant bacteria.

Our analysis has the limitation of being a retrospective study of a prospectively observed patient population. The study analyzes clinical outcomes for patients treated over a 20-year period in different treatment protocols for SAA. Cultural, socioeconomic, and referral patterns may have varied during the same period. This study provides an assessment of both overall

mortality and attributable mortality over time. Attributable mortality was determined by the treating physician at the time of death. Attribution of mortality by the bedside physician carries advantages in being prospective and determined by the provider most knowledgeable of the various factors contributing to death. Although a uniform definition of attributable mortality prospectively used over a 20-year period would be desirable, the causes of death in IST-refractory SAA usually results from complications of pancytopenia (hemorrhage or infection). However, despite these limitations, we believe that our observations are valid in a uniformly defined protocol-based patient population in which the overall strategies of infectious diseases supportive care have been consistently applied.

In summary, this study demonstrates that patients with IST-unresponsive SAA attained a marked improvement in survival in association with a significant decrease in infectious diseases-related mortality and frequency of DIs, particularly invasive aspergillosis. These improved outcomes have paralleled advances in infectious diseases supportive care, especially antifungal therapy with voriconazole. The impact of infectious diseases supportive care in IST-unresponsive SAA serves as

a potential model for the benefits of such strategies in other neutropenic patient populations.

Acknowledgments

Financial support: Intramural Research Program of the National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute and National Cancer Institute.  
 Potential conflicts of interest: T.J.W. has received a research grant from Vertex, has served on Advisory Boards of Novartis Therapeutics, and is a consultant for Trius and Novartis. All other authors no conflicts.

References

1. Bacigalupo A, Hovv J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol* 1988; 76:177–182.
2. Storb R, Thomas ED, Weiden PL, et al. Aplastic anemia treated by allogeneic bone marrow transplantation: a report on 49 new cases from Seattle. *Blood* 1976; 48:817–841.
3. Frickhofen N, Kalhauer JP, Schrezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324:1297–1304.
4. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antilymphocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe aplastic anemia. *Blood* 1995; 85:9059–9065.
5. Weinberger M, Elator I, Machshi D, et al. Patterns of infection in patients with aplastic anemia and the emergence of *Aspergillus* as a major cause of death. *Medicine (Baltimore)* 1997; 71:24–43.
6. Badgley A, Bruno R, Saracco F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GIMM/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000; 95:1931–1934.
7. Kojima S, Hiji S, Kusaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antilymphocyte globulin, cyclosporine, and dexamethasone with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000; 95:2046–2054.
8. Young NS, Cobble RT, Schenberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2003; 102:5209–5219.
9. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antilymphocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003; 289:1130–1135.
10. Doney K, Storb R, Buckner CD, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin, high-dose corticosteroids, and androgens. *Exp Hematol* 1987; 15:239–242.
11. Schenberg P, Wu CC, Nunez O, Ross C, Storer EM, Young NS. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse anti-

12. Schenberg P, Nunez O, Wu CC, Young NS. Treatment of severe aplastic anemia with combined immunosuppressive anti-lymphocyte globulin, cyclosporine and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol* 2006; 133:696–698.
13. Tiedtke JF, Dunn DE, Geller M, et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anemia: a randomized trial. *Lancet* 2009; 373:154–159.
14. Brodsky BA, Sorensen JL, Smith JD, et al. Durable remission after high-dose cyclophosphamide therapy for previously untreated severe aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2001; 135:477–483.
15. Schenberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-lymphocyte globulin and cyclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anemia. *Br J Haematol* 2006; 133:624–627.
16. Wiliu P, March JC, Brown DH, et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol* 2001; 114:881–885.
17. Boddy GR, Buckley M, Sathu YS, Reichel EJ. Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:329–340.
18. Pizzo PA, Rohrbach KI, Gill PA, Winkler FC. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1992; 72:101–111.
19. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EDHIC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1998; 86:668–672.
20. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases mycoses study group. *N Engl J Med* 1999; 340:764–771.
21. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225–234.
22. Conlonizer C, Pavesi C, Maury S, et al. Empirical versus presumptive antifungal therapy for high-risk febrile neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1042–1051.
23. Tiedtke A, Socie G, Henry-Amar M, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European group for blood and marrow transplantation severe aplastic anemia working party. *Ann Intern Med* 1999; 130:215–221.
24. Schenberg P, Wu CC, Nunez O, Young NS. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anemia. *Br J Haematol* 2009; 142:204–216.
25. Stiles DM, Biczorek B, Rice LB. Emerging antimicrobial resistance and the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 1993; 17(Suppl 2):S572–S584.
26. Ponnaras S, Ioafidis E, Rollieri E. Advances in antibacterial therapy against emerging bacterial pathogens. *Semin Hematol* 2005; 46:198–211.

## Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT\* SAA Working Party

A. BACIGALUPO, J. HOWS, E. GLUCKMAN, C. NISSEN, J. MARSH, M. T. VAN EYNT, M. CONGIO, M. M. DE PLANQUE, P. BRUNET, S. MCCANN, A. RAGAVASAR, N. FRICHTOFEN, A. WURSCHE, A. M. MARCQONT AND E. C. GORDON-SMITH for the EBMT\* Working Party on Severe Aplastic Anaemia

Received 1 December 1987; accepted for publication 28 March 1988

**Summary.** This is an analysis of 509 patients with severe aplastic anaemia (SAA) treated in Europe between 1981 and 1986; 218 patients were treated by allogeneic bone marrow transplantation (BMT) from HLA identical sibling donors and 291 with immunosuppressive therapy (IS) with antilymphocyte globulin (ALG). The overall actuarial survival was 63% after BMT and 61% after IS therapy at 5 years. All patients fulfilled the criteria of SAA; however, most patients with a neutrophil count of  $<0.2 \times 10^9/l$  also had infections and haemorrhages. Therefore a further subdivision was defined by pre-treatment peripheral blood neutrophil count versus host disease. For ALG patients the major problem was persistence of the aplasia with haemorrhage ( $n=37$ ) or infections ( $n=46$ ).

This study indicates that over 60% of patients with SAA can be successfully treated with either BMT or IS. Overall survival does not differ in the two groups, though significant differences emerge after stratification for severity of the aplasia and age.

**Bone marrow transplantation (BMT)** is a well-established treatment for patients with severe aplastic anaemia (SAA) who have an HLA identical sibling (Storb *et al.*, 1984; Gluckman, 1987). The use of antilymphocyte globulin (ALG), given alone (Jensen *et al.*, 1982; Champlin *et al.*, 1983) or together with high dose prednisolone (Marmont *et al.*, 1983), androgens (Gluckman *et al.*, 1978), with or without the infusion of haploidentical marrow (Speck *et al.*, 1977; Doney *et al.*, 1981; Camitta *et al.*, 1983) is also accepted as an effective form of treatment for SAA patients who lack a

\* European Group for Bone Marrow Transplantation.  
Correspondence: Dr Andrea Bacigalupo, Department of Haematology, Ospedale San Martino, 16132 Genova, Italy.

178 A. Bacigalupo *et al.*

BMT has improved considerably over the past years, from 30% in 1970-75 to 40% in 1970-80 to 62% in 1981-85, and this is not the case for IS (54% in 1970-80 versus 61% in 1981-85) (Bacigalupo *et al.*, 1986). The inclusion of pre-1980 data would therefore make other important variables less significant. In the second place the analysis of cases where modern supportive care has been given, is more likely to be reliable as a guideline for the prospective selection of a form of treatment.

### MATERIALS AND METHODS

**SAA registry.** The SAA Registry of the European Bone Marrow Transplant Group (EBMT) consists now 1103 SAA patients treated with BMT or IS in 57 European centres between 1970 and 1986. Patients eligible for this study were the 509 patients diagnosed as having SAA according to current criteria (Camitta *et al.*, 1983) and treated between January 1981 and January 1986: 218 patients were given an HLA identical sibling transplant and 291 patients were given IS, the selection being based on the availability of an HLA identical sibling.

**Bone marrow transplantation.** Conditioning regimens were as follows: cyclophosphamide (CY) alone ( $n=73$ ) (Storb *et al.*, 1984), CY + busulfan (CY+BU) ( $n=35$ ) (Storb *et al.*, 1984), CY + total lymphoid or total body (TLY, TBI) irradiation ( $n=12$ ) (Jansz *et al.*, 1983), CY + thoraco-abdominal irradiation (TAT) ( $n=98$ ) (Gluckman *et al.*, 1984). Prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD) was methotrexate in 72 patients (Storb *et al.*, 1984), cyclosporin in 135 (Jansz *et al.*, 1982) and T cell depletion of the marrow in 11 (Or *et al.*, 1987). 15 patients were untransfused at the time of BMT.

**Immunosuppression (IS).** Horse antilymphocyte globulin (ALG) (Impraject, Bern Switzerland,  $n=131$ ; Merieux, Lyon, France,  $n=29$ ; others,  $n=10$ ) was given to 160 patients in association with prednisolone (high dose, 20 mg/kg/d,  $n=124$ ; low dose, 5 mg/kg/d,  $n=36$ ) with or without androgens (Bacigalupo *et al.*, 1986) and was followed by haploidentical marrow infusion in 10 patients (Speck *et al.*, 1977). Horse ALG was given alone (Merieux, Lyon, France) in 106 patients, Rabbit ALG (Billroth, The Netherlands) in 1983, 23 patients were untransfused at the time of treatment. The schedule of ALG administration was the following: Swiss ALG, 40 mg/kg/d for 4 d (Speck *et al.*, 1977); Merieux ALG, 0.1 ml/kg/d for 5 d (Gluckman *et al.*, 1978); Dutch Rabbit ALG, 5 mg/kg/d for 4 d (Marmont *et al.*, 1983).

The general care and hematologic support has been described by individual Centers (Gluckman *et al.*, 1978; Hows *et al.*, 1982; Jensen *et al.*, 1982; Marmont *et al.*, 1983; Speck *et al.*, 1977). The quality of survival was assessed according to Karnofsky (1961).

**Societal analysis.** Survival curves were calculated by the method of Kaplan & Meier (1958) with and without stratification for the following variables, as reported at the time of treatment: severity of the aplasia (lymphocyte, post-hepatic, drug induced), age (0-19, 20-50), sex, days from diagnosis to treatment (IS-Tx) (0-30, 31-90, >90), pre-treatment therapy (none, androgens, low dose steroids, both),

Table 1. Clinical data of 509 SAA patients

	No. of patients	
	BMT	IS
All patients	218	291
PMN $<0.2$	111	100
0.2-0.5	61	96
>0.5	45	92
Hemorrhage: No	73	101
Yes	60	96
Infection: No	102	194
Yes	112	94
Age (yr): 0-20	134	115
21-50	77	130
Sex: males	135	162
Females	82	126
Day's days: 0-30	19	90
31-90	76	86
>90	101	97
Aetiology: Idiopathic	138	205
Hepatitis	34	34
Drug induced	12	35
Previous treatment: No	66	98
IS	59	104
Other	21	32

Abbreviations: IS=immunosuppression; BMT=bone marrow transplantation; PMN=granulocytes  $<10^9/l$ ; Day's=days between diagnosis and treatment; And=androgens; Pre=pre-treatment.

\*Patients for which data were available.

haemorrhage (yes, no), infection (yes, no), neutrophil count (0-0.19, 0.2-0.5,  $>0.5 \times 10^9/l$ ), platelet counts (more or less than  $20 \times 10^9/l$ ), therapy given (BMT or IS). The same variables were used for contingency table analysis, to test whether patients treated with BMT were comparable to patients treated with IS. The Cox model (Cox, 1972), was used for multiple hazard regression analysis.

### RESULTS

#### Contingency table analysis

Table 1 summarizes clinical features of patients in the two treatment arms, together with the  $P$  value of contingency table analysis. There was a greater number of patients with more than  $0.5 \times 10^9/l$  neutrophils in the IS group. However, more IS patients were infected at treatment. Patients receiving BMT were younger, more had received previous therapy (androgens, low dose steroids, immunosuppression) and were thus treated later as compared to IS patients. There were no significant differences in the aetiology of the aplasia, sex of patients, and presence of haemorrhage at treatment.

#### Survival

Fig. 1 illustrates the overall 6-year survival of 509 patients according to treatment: 65% for BMT and 61% for IS.

BMT v. Immunosuppression for Aplastic Anemia 179

Table III. Cox proportional hazard model: 509 patients: 12 variables

Variable	Hazard ratio	95% CI	P
Neutrophil count	0.99	0.97-1.01	0.001
Previous treatment: No=0, Yes=1	2.08	1.53-2.81	0.005
Age	1.01	0.99-1.03	0.05
Hemorrhage: No=0, Yes=1	1.55	1.15-2.08	0.009
Treatment: BMT=1, IS=2	0.65	0.48-0.88	0.011
Infections: No=0, Yes=1	1.45	1.05-1.99	0.021
Anaemia: No=0, Yes=1	1.76	1.28-2.41	0.001
Year of treatment	0.8	0.75-0.85	0.001
Aetiology: Idiopathic=1, Hepatitis=2	1.20	1.05-1.36	0.011
Drug induced=3 x 1	1.42	1.18-1.70	0.001
Transfused	1.0	0.99-1.01	0.482
Plasma opmt	1.0	0.99-1.01	0.482
Sex: males=1, females=2	0.95	0.84-1.06	0.484

Abbreviations as in Table I.

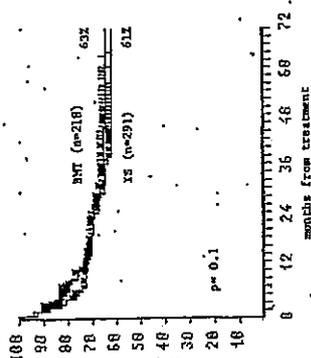


Fig. 1. Overall survival of 509 SAA patients treated with BMT (n=218) or IS (n=291). No difference is seen.

Table II. Survival after stratification for treatment and patients characteristics

Characteristic	Patients surviving (%)	BMT	IS	P
All patients	61	61	0.1	
PAR	64	41	0.001	
0.2-0.5	59	73	0.04	
>0.5	67	77	0.01	
Haemorrhage: No	69	77	0.007	
Yes	55	40	0.005	
Infections: No	60	68	0.004	
Yes	65	45	0.003	
Age Gr: 0-20	66	56	0.01	
21-50	59	72	0.0008	
Sex: males	67	60	0.05	
females	82	66	0.05	
Dx/Tx days: 0-30	61	58	0.05	
31-90	52	58	0.07	
>90	57	60	0.04	
Aetiology: Idiopathic	55	49	0.03	
Hepatitis	82	70	0.04	
Drug induced	71	64	0.09	
Previous treatments: No	49	57	0.02	
IS	49	54	0.09	
Other	54	53	0.09	

Abbreviations as in Table I.

180 A. Bacigalupo et al

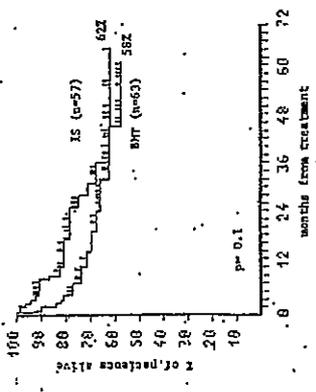


Fig. 3. Survival of patients under 20 years of age and with more than 0.2 x 10<sup>9</sup>/l granulocytes. No significant difference exists between the two treatments (P=0.1).

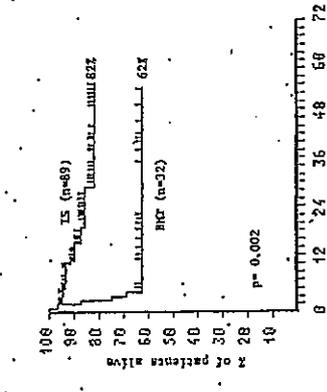


Fig. 4. Survival of patients over the age of 20 and with more than 0.2 x 10<sup>9</sup>/l granulocytes. IS produces a survival of 82% superior to what is seen with BMT (P=0.002).

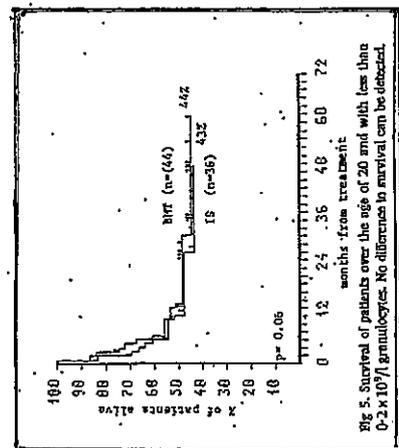


Fig. 5. Survival of patients over the age of 20 and with less than 0.2 x 10<sup>9</sup>/l granulocytes. No difference in survival can be detected.

Cox analysis

The form of treatment could not be identified as a risk factor for survival in multivariate analysis (Table III). The single most relevant risk factor was a low neutrophil count at the time of treatment (P=0.001), followed by treatment before BMT or IS (P=0.005) and increasing age (P=0.03). Thus the first two pre-treatment variables were neutrophil count and age. We then reanalyzed the data stratifying for both these two factors.

Age and severity of the aplasia

When stratifying for neutrophil counts and age, four categories of patients can be identified: (1) less than 20 years old with very severe AA (vSAA) in which BMT is superior to IS (64% v. 38%) (P=0.01) (Fig. 2); (2) over 20 years with mSAA, in which BMT is inferior to IS (62% v. 82%; P=0.002); (3) less than 20 years with mSAA in which no difference is seen (BMT=58%; IS=62%; P=0.1) (Fig. 4); (4) over 20 years with vSAA, again with no difference (BMT=44%; IS=43%; P=0.06) (Fig. 5).

Quality of life and causes of failure

Karnofsky's scores in survivors were quite comparable: 92±11% and 93±12% for IS and BMT respectively. Of course the problems were of different origin: IS patients had problems associated with persisting aplasia (transfusion dependency and infections), whereas BMT patients had problems associated with GVHD. The causes of death in 87 patients after BMT and in 75 after IS are outlined in Fig. 6. It should also be noted that the evolution towards myelodysplastic syndromes, or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, is possible in some cases treated with IS, and is currently being evaluated in a separate analysis.

DISCUSSION

In this study we have confirmed that immunosuppression is an alternative form of therapy to BMT. In patients with severe aplastic anaemia lacking an HLA identical donor. Survival in

infected patients had a better chance of surviving if transplanted (65% v. 45%). The same was true for patients with haemorrhages at the time of treatment (55% v. 40%) (Table II). The results of ALG were superior to BMT for patients not infected (68% v. 60%) or with no haemorrhages at the time of treatment (77% v. 69%) (Table II).

Previous therapy

Untreated patients did better than pre-treated patients in both arms (Table II). There is an overall trend for an advantage of IS over BMT in untreated patients (71% v. 64%). In patients over 20 years of age, with mSAA, the category in which IS is clearly superior to BMT, and might therefore be selected as first therapy, untreated BMT patients (n=8) did better (75% survival) than patients given one course of ALG followed by BMT (n=12) (50% survival). In this group untreated patients given ALG (n=30), however, showed an 83% survival.

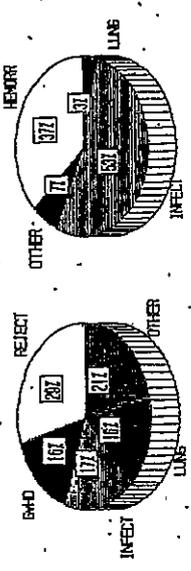


Fig. 6. Causes of death in 75 patients after BMT (left) and 87 patients after IS (right).

access of 60% is obtained with IS or with an HLA identical bone marrow transplant. Similar results have been reported by individual Centres. In addition we have shown that significant differences in terms of survival exist according to the severity of the aplasia and the age of the patient. BMT is superior to IS in patients with very low neutrophil counts, in patients with moderate and/or with haemorrhages and in patients under 20 years of age. IS is superior to BMT in patients with a higher neutrophil count, in patients without infections and/or haemorrhages, and in patients over 20 years of age.

Two major criticisms can be made of this analysis. First that patients were selected although this may be a factor, we have included all patients treated in Europe in the last 5 years and reported to the SAA Registry, selection for one of the two forms of therapy being based mainly on the presence of an HLA identical sibling. However, we cannot exclude the possibility that older patients and patients with higher neutrophil counts, were offered IS. Irrespective of the presence of a matched donor, in the context of this observation the second criticism might be that we are comparing two forms of therapy given to different patients; severe cases being transplanted and less severe cases being given IS. This is probably not true since the vast majority of IS patients had severe aplastic anaemia, not only on the basis of peripheral blood counts, but also on the basis of infectious and haemorrhages at the time of treatment.

The main aim of this study was not to test the overall effectiveness of BMT and IS in SAA, but rather to identify subgroups of patients in which one form of therapy would be preferable to the other. The combined stratification for age and neutrophil counts is one way of answering this question. If a matched donor is available BMT should be given as first line therapy in patients under 20 years with very severe aplastic anaemia (vSAA). Over 20 years of age IS is the treatment of choice for patients with moderately severe aplastic anaemia (mSAA), and may be considered also if a matched sibling is available. Two additional groups exist in which IS and BMT produce comparable if not identical results: mSAA in young patients and vSAA in older patients. The choice would be obtained in these cases excluded by the availability of a donor.

One crucial question is whether postponing BMT after one course of IS exposes the patient to an increased risk, as compared to immediate transplantation. The numbers are too small for a definite answer, although patients who have been pretreated with one course of IS do worse than patients

given an immediate transplant. However, some categories of patients may be identified in which the response rate to IS is so high to make this risk acceptably unmet: untreated patients over the age of 20 with moderately severe aplastic anaemia may be one example.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by: Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (A.I.R.C.), Milano; the European Group for Bone Marrow Transplantation (E.B.M.T.); the Leukemia Research Fund, England; Consiglio Nazionale delle Ricerche (C.N.R.), Roma; CF 87.01.487.04.86.00453.04 (Roma); Associazione Italiana contro la Leucemia (A.I.L.), Genova.

REFERENCES

Bacigalupo, A., Van Lint, M.T., Conzatti, M., Pizzavola, P.A., Occhini, D. & Merzani, A.M. (1986) Treatment of SAA in Europe 1970-1985: a report of the SAA Working Party. *Bone Marrow Transplantation*, 1 (Suppl. 1), 19-21.  
 Camitta, B., O'Reilly, B.J., Semencebauer, L., Neppesport, J., Chompho, R., Doney, K., August, C., Hoffman, R., Kuppelberg, D., Stewart, R., Santos, G., Parkman, R., Nathan, D., Gale, R. & Storb, R. (1983) Autologous duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anaemia. *Blood*, 62, 883-885.  
 Champlin, R., Ho, W. & Gale, R. P. (1983) Antilymphocyte globulin treatment in patients with aplastic anaemia: a prospective randomized trial. *New England Journal of Medicine*, 308, 113-115.  
 Cox, D.R. (1972) Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society*, B, 34, 187-220.  
 Deeg, H.J., Sell, S., Storb, R., Doney, K., Appelbaum, P.K., Witherspoon, R.P., Sullivan, K.M., Sheehan, K., Sanders, J., Mickelson, E. & Thomas, E.D. (1986) Decreased incidence of marrow graft rejection in patients with severe aplastic anaemia changing target of risk factors. *Blood*, 68, 1363-1368.  
 Doney, K.C., Walden, E.L., Buckner, C.D., Storb, R. & Thomas, E.D. (1981) Treatment of severe aplastic anaemia using antilymphocyte globulin with or without an infusion of HLA haploidentical marrow. *Experimental Hematology*, 9, 829-833.  
 Gluckman, S. (1987) For the Advisory Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry: Current status of bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia: a preliminary report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Transplantation Proceedings*, 19, 2597-2599.  
 Gluckman, S., Deeg, H.J., Tebbiano, A., Briffleider, A. & Doret, J. (1984) Bone marrow transplantation in severe aplastic anaemia using cyclophosphamide and thoracozadominal irradiation.

Aplastic Anaemia: stem cell biology and advances in treatment (ed. by M.S. Young, A. Levine and R.K. Humphries), pp. 325-333. Alan R. Liss, New York.  
 Chetani, E., Doregale, A., Palle, A., Barzetti, A.J., Borzoni, M. & Bernardi, J. (1978) Treatment of severe aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and interferon. *Experimental Hematology*, 6, 679-687.  
 Frow, J., Palmer, S. & Gordon Smith, E. C. (1982) Use of cyclophosphamide in allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Transplantation*, 33, 382-386.  
 Janusz, J., Zwaan, B. & Haak, H.L. (1983) Antilymphocyte globulin treatment of aplastic anaemia. *Scandinavian Journal of Haematology*, 78, 341-351.  
 Kaplan, E.L. & Meier, P. (1958) Non parametric estimation for incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-482.  
 Karnofsky, D.A. (1961) Meaningful clinical classification of therapeutic response to anticancer drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2, 709-712.  
 Mariani, A.M., Bacigalupo, A., Podestà, M., Prasson, F., Russo, M., Corti, R., Iliet, E., Danavito, E.P., Santoni, G., Corbelli, A.M., Giordano, D., Vinciguerra, E., Reali, G., Adami, R., Strada, P., Solida, A. & Kreuzenberg, J.G. (1983) Treatment of severe aplastic anaemia with sequential immunosuppression. *Experimental Hematology*, 11, 856-865.

Appendix. Centres contributing patients to this study

Salut Louis	Paris	Chickman, R.	Torino	Aglietta, M.
Hammerrnith	London	Howe, J.	Paris	Ascard, R.
Kantonospital	Basel	Speck, B.	Paris	Bellanger, C.
S. Martino	Genova	Bacigalupo, A.	Firenze	Roset Ferrati, P.
University Hospital A	Lille	Zwaan, F.	Brescia	Brubet, E.
University Hospital	Tilburg	Hofmeijer, H.	Vicenza	Chicest, T.
University Hospital	Barcelona	Gousses, A.	Vienna	Emminger, W.
University Hospital	Ledicia	Vossen, J.	Milano	Franchini, M.
Westminster	London	Barrett, J.	University Hospital	Gallarini, A.
University Hospital	Budapest	Kunglen, O.	University Hospital	Gracosa, G.
University Hospital	Zurigo	Gaur, J.	University Hospital	Michallet, M.
University Hospital	Vienna	Hinterberger, W.	University Hospital	Mont, P.G.
St. James Hospital	Dublin	McDonan, S.	University Hospital	Niederwieser
University Hospital	Pesaro	Lacarelli, G.	University Hospital	Peros, A.
University Hospital	Roma	Mandelli, E.	University Hospital	Porta, E.
University Hospital	Pescara	Tortolano, G.	University Hospital	Reiffers, J.
Royal Infirmary	Edinburg	Parter, G.	University Hospital	Riesgott, L.
Inst. J. Borlet	Brescia	Strykman, P.	University Hospital	Tura, S.
Finsea Institute	Copenhagen	Ernst, E.	University Hospital	Saracco, F.
St. Elizabeth	S. P. James	Freyson	University Hospital	Slavuta, S.
University Hospital	Eilat	Simone, M.A.	University Hospital	Viduan, C.
Hotel Dieu	Paris	Bouadon, G.	University Hospital	Davis, H.P.
Edouard Bellet	Lyon	Flare, H.	University Hospital	Lo Quarto, M.
Inst. P. Calmettes	Marseille	Maranich, D.	University Hospital	Takayan, A.
University Hospital	Bergamo	Barbati, T.	University Hospital	Toback, G.J.K.
University Hospital	S. C. Rotondo	Carozzi, M.	University Hospital	Chb, R.
University Hospital	Rimini	Bortolotti, P.	University Hospital	Freitake, G.
S. Maurizio	Bolzano	Coser, F.	University Hospital	Sillegard, P.

Or, R., Nepratak, E., Weiss, L., Straus, S., Steiner, S., D. Chidali, C., Deodhar, G. & Sivola, S. (1987) Bone marrow transplantation in severe aplastic anaemia (SAA) using HLA identical allografts T cell depleted by Campath-1. *Bone Marrow Transplantation*, 2 (Suppl. 1), 119.  
 Ramsey, N.K., Kim, T.H., McClave, P., Goldman, A., Haskok, M.E., Krivt, W., Woods, G. & Kersey, J.H. (1983) Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide conditioning prior to bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Blood*, 62, 632-636.  
 Speck, B., Gluckman, E., Haak, H.L. & Van Rood, J.J. (1977) Treatment of aplastic anaemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone marrow infusion. *Lancet*, ii, 1145-1147.  
 Storb, R., Thomas, E.D., Buckner, C.D., Appelbaum, H.L., Olla, R.A., Deeg, H.J., Doney, K., Hansen, J.A., Francis, R.L., Sanders, J.E., Stewart, P., Sullivan, K.M. & Witherspoon, R.P. (1984) Marrow transplantation for aplastic anaemia. *Seminars in Hematology*, 21, 27-29.  
 Young, N. & Speck, B. (1984) Antilymphocyte and antilymphocyte globulin: clinical trials and mechanism of action. *Aplastic Anaemia: stem cell biology and advances in treatment* (ed. by M. S. Young, A. Levine and R. K. Humphries), pp. 221-226. Alan R. Liss, New York.

判決  
当事者の表示 別紙当事者目録記載のとおり

主 文

- 1 原告らの請求をいずれも棄却する。
- 2 訴訟費用は原告らの負担とする。

事実及び理由

第1 請求の趣旨

- 1 被告は、原告q1（以下「原告q1」という。）に対し、2441万6807円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 2 被告は、原告q2（以下「原告q2」という。）に対し、1138万8403円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 3 被告は、原告q3（以下「原告q3」という。）に対し、1138万8403円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

- 4 訴訟費用は被告の負担とする。

第2 事実の概要

1 事案の骨子

亡q4（以下「亡q4」という。）は、平成6年7月、被告との間で診療契約を締結して（以下「本件診療契約」という。）、被告が設置管理する[ ]病院（以下「被告病院」という。）において、再生不良性貧血の治療を受けるようになり、シクロスポリン（商品名・サンディミュン、以下「サンディミュン」という。）等の薬剤を用いた免疫抑制療法が行われていたところ、状態が安定しているとして投与薬剤が順次漸減され、平成14年12月にはサンディミュンの投与が中止されたが、その後状態が悪化したとして、平成15年4月にその投与が再開されたものの、同年10月14日、肺炎により死亡に至った。

本件は、亡q4の相続人である原告らが、被告病院の医師には、〔1〕サンディミュンの投与を中止した後、再生不良性貧血の症状の悪化が見られたことから、サンディミュンを再投与すべき義務があり、〔2〕サンディミュン再投与を判断する前提として網状赤血球の値を検査すべき義務があったのに、これらを怠った過失によって、亡q4が死亡するに至った、また、

〔3〕サンディミュン投与中止に当たって必要な説明を怠った過失があり、

亡q4の自己決定権が侵害されたなどと主張して、被告に対し、本件診療契約の債務不履行に基づく損害賠償請求として、原告q1につき2441万6807円、原告q2及び原告q3につき各1138万8403円並びにこれらに対する原告らが被告に支払請求した日の翌日である平成20年12月31日から各支払済みまで民法所定の年5分の割合による遅延損害金の支払を求めらるる事案である。

2 前提事実（当事者間に争いのない事実及び掲記の証拠等により容易に認められる事実）

(1) 当事者等

ア 亡q4は、昭和26年〇〇月〇日生まれ的女性であり、平成6年7月4日、被告との間で、本件診療契約を締結して被告病院で診察を受け、同月6日に再生不良性貧血と診断されて、以後、被告病院に4度にわたり入院したほか、継続して被告病院に通院してその治療を受けていたが、平成15年10月14日、被告病院において、再生不良性貧血を原因とする肺炎により死亡した。イ 原告q1は亡q4の夫、原告q2及び原告q3は亡q4の子であり、いずれも亡q4の相続人である（甲C1、弁論の全趣旨）。

ウ 被告は、被告病院を設置管理する地方公共団体であり、q5医師（以下「q5医師」という。）は、平成13年6月から平成14年7月まで、q6医師（以下「q6医師」という。）は、同年8月から平成15年5月まで、それぞれ被告病院の内科に勤務して亡q4の治療を担当した（乙A5、B3）。

(2) 診療経過の概要（詳細は別紙「診療経過一覧表」記載のとおりであり、亡q4の血液検査の数値とその推移は、別紙「血球数の推移表」及び「血球数の推移グラフ」に記載のとおりである。）

ア 亡q4は、倦怠感などを訴え、平成6年7月4日、被告との間で、本件診療契約を締結して被告病院で診察を受け、血液検査の結果、高度の血球数の減少が認められたため、再生不良性貧血と診断された（乙A1・3、4、10、15頁、原告q1本人2頁）。

イ 亡q4は、同月6日から同年8月4日までの間、被告病院に入院して（以下「1回目入院」という。）、サンディミュンの投与を受け、並行して輸血も行われた。その後、平成7年6月9日をもって輸血が一旦終了したが、サンディミュンの投与は以後も継続された（乙A1・11、22、65頁）。亡q4へのサンディミュンの投与量は、平成10年1月23日以降、100mg/日から50mg/日に減量されたが、血球数が大幅に減少したため、同年6月12日以降、再び100mg/日に戻され、同年8月7日以降、200mg/日に増量された。また、同年7月10日には輸血が再開され、以後、同年11月16日までの間、断続的に輸血が行われた（乙A1・91、96、99、103～116、120頁）。

エ その後、亡q4にはサンディミュンなどの薬剤投与が続いていたが、q5医師は、平成14年7月26日、今後の治療方針として、まずブドレドニン

(プレドニゾンとともいう。以下「プレドニゾン」という。)の投与を中止し、その後サンディイミューンについても、ヘモグロビン濃度が8.0g/dl以上であることを目安として、200mg/日の投与量を4週間ごとに50mgずつ減量していき、4か月で投与の中止を目指す計画を立てた(乙A1・228頁)。

同年8月から、q5医師に代わって亡q4の担当医になったq6医師は、同年3月にプレドニゾンの投与を中止した後、サンディイミューンについても、同年9月20日には150mg/日に、同年10月18日には100mg/日に、同年11月15日には50mg/日に、その都度ヘモグロビンの値が8.0g/dl以上であることを確認した上で減量を実施し、同年12月13日をもって投与を中止した。その後、亡q4は、平成15年1月10日及び同年2月21日に被告病院を受診したが、サンディイミューン投与を再開されることなく、次に予定していたボソノールの減量を行うことになった(乙A1・236, 237, 247, 248頁)。

亡q4は、同年4月4日、被告病院を受診し、2週間前からあざが出やすくなり、疲れやすくなったなどと訴え、血液検査の結果、血球数の減少が認められたため、同日からサンディイミューン200mg/日の投与が再開され、同年11日には輸血が行われた(乙A1・248, 257頁)。

亡q4は、同年30日、血球数の減少や眼底出血がみられたため、輸液及び輸血を受けるとともに、経過観察のため、同年5月13日まで被告病院に入院した(以下「2回目入院」という。)

その入院中の同年3日、亡q4の主治医であった被告病院のq7医師(以下「q7医師」という。)は、亡q4及び原告q1に対し、今後の治療方針として、〔1〕サンディイミューン投与の継続、〔2〕抗胸腺細胞グロブリンの使用、〔3〕造血幹細胞移植の3つの選択肢があると説明した。また、被告病院のq8医師(以下「q8医師」という。)は、同年9日、サンディイミューン投与を4週間継続する方針に決まると亡q4に伝えた。(乙A1・256, 268, 269, 273, 274頁, 乙A2・4, 5, 24, 27, 34頁)。

亡q4は、同年6月16日、血小板の数が少ない上、生理出血が治まる気配がなく、出血による生命の危険があるとして被告病院に入院し(以下「3回目入院」という。)、輸血などの治療が行われて、ようやく出血がおさまり、同年7月13日に退院したが、その間の同年6月27日、サンディイミューンの血中濃度が高値であることやクレアチニンの増加などを理由に、サンディイミューン投与を150mg/日に減量された(乙A1・303~307, 320頁, 乙A3・9, 12, 22頁)。

亡q4は、同年8月29日、発熱や血球数の減少のため、被告病院に入院したが(以下「4回目入院」という。)、同年9月2日には肺炎の所見が認められ、同年10月14日、肺炎により死亡した(乙A1・336頁, 乙A4・19, 35頁)。

(3) 医学的知見(乙B3〔別紙資料を含む。〕。以下はその概要であり、詳細は後述する。)

血液中に含まれる全ての血球(赤血球、白血球及び血小板)は、骨髄中に存する造血幹細胞から産生(造血)されるが、難治性疾患とされる再生不良性貧血は、抗がん薬のように骨髄毒性を示す薬剤の影響がないにもかかわらず、造血幹細胞が持続的に減少する疾患であり、同細胞が減少することにより、全ての血球が減少(汎血球減少)し、赤血球の減少による貧血症状、白血球の減少による易感染性、血小板の減少による出血傾向を呈する。造血幹細胞が減少する機序としては、造血幹細胞自身の質的異常や、免疫学的機序による障害が考えられる。後天性の再生不良性貧血の多くは、原因の明らかでない特発性(一急性)である。

再生不良性貧血の治療法は、重症度や年齢等によって異なるが、支持療法としての輸血のほか、造血機能の回復を目指す治療として、免疫抑制療法や造血幹細胞移植などがある。免疫抑制療法の具体的な例としては、サンディイミューンや抗胸腺細胞グロブリンの単独又は併用での投与が挙げられる。

### 3 争点及びこれに関する当事者の主張

#### (1) 債務不履行(注意義務違反)

##### ア サンディイミューンの再投与義務違反(原告らの主張)

##### (ア) サンディイミューン再投与の判断基準

a 亡q4は、平成6年7月に再生不良性貧血の診断を受けて以降、継続的にサンディイミューンの投与を受けていたが、平成10年1月23日に一度100mg/日から50mg/日へ投与量が減量されたものの、その後に血球数が減少して再生不良性貧血が再発したため、同年6月12日には元の100mg/日へ、同年8月7日には200mg/日へ増量され、以降、同量のサンディイミューンの投与を受けていた。

このように、亡q4は、サンディイミューンによる免疫抑制療法が奏功し、8年以上にもわたって継続的にサンディイミューンの投与を受けてきたことや、一度サンディイミューンの投与量が減量されたが、間もなく再生不良性貧血が再発したことにより、増量された経緯からすれば、サンディイミューン依存性再生不良性貧血であったといえる。

b サンディイミューン依存性再生不良性貧血の場合、サンディイミューンの継続的投与が必要であるが、その投与量の減量又は投与中止に当たっては十分に注意を払うべきである。具体的には、〔1〕投与後3か月以上血液所見が安定している場合には、中止が可能かどうかを判断するために1か月に10%ずつの減量を試みるが、減量中に血球数が減少した場合、直ちに増量して維持量を決定する必要がある。また、〔2〕減量又は中止により、数日から数か月の間急激に血球数が低下することがあるため、減量又は中止後も注意深く経過観察をする必要がある。

c. 上記の経過観察に当たっては、造血機能が維持できているか否かを判断し、造血機能が低下していれば、輸血を必要としないレベルで造血機能を維持・回復させるため、サンディミュンの再投与をすべきである。

そして、造血機能の維持を判断するためには、網状赤血球の数値の検査が重要である。すなわち、網状赤血球は、赤血球の中で最も新鮮で、通常48時間以内に消滅するため、その数値検査の結果は、造血機能が維持されているか、ひいてはサンディミュンの再投与が必要か否かの判断に資するものであり、これに比較すると、ヘモグロビンは100ないし120日で消滅するため、判断材料として劣っている。

d. 以上のとおり、サンディミュンの再投与は、輸血を必要としないレベルでの造血機能の維持・回復を目的として行われるものであるが、輸血を必要とするレベルまで血球数が減少してしまうと、輸血対応やサンディミュンよりも強い免疫抑制療法である抗腫瘍細胞グロブリンの投与が必要となり、サンディミュン再投与の有効性がなくなってしまう。

したがって、サンディミュン再投与の指標を血球数値で置くこととすれば、輸血の指標よりも高い数値に置くべきであり、または、血球数値にかかわらず、血小板が急激に減少する傾向が明らかになった場合も、再投与の指標とすべきである。

e. なお、前記aのとおり、 $\text{Cq4}$ は、既に8年以上にもわたって継続的にサンディミュンの投与を受けてきたが、その中止時に未だその副作用の徴候がなかったためであるから、今後も副作用が発生するとは限らず、仮に副作用が発生しても、それが必ずしも深刻な結果につながることも限らない。

また、サンディミュンの再投与については、その投与量が $4\text{mg}/\text{kg}$ 以下であれば、不可逆的な腎障害は見られないとされているが、平成15年5月11日当時、 $\text{Cq4}$ の体重は $62\text{kg}$ であったから、従前の投与量であっても副作用の危険性は少なかつた。

したがって、サンディミュンの副作用は、その再投与を回避する正当な理由にはならない。

(イ) 平成15年1月10日時点の注意義務違反

以上を前提として本件についてみると、平成14年12月13日にサンディミュンの投与を中止し、その時点から1か月近く経過した平成15年1月10日時点において、 $\text{Cq4}$ の血球数は、血小板が基準値を下回る9万7000/ $\mu\text{l}$ まで急激に減少していたから、q6医師は、この時点において、その原因がサンディミュンの投与中止にあると判断してサンディミュンを再投与すべき注意義務があった。仮にサンディミュン再投与の判断を迷うのであれば、網状赤血球の数値を検査することで、骨髄の造血機能が低下していることが判り、サンディミュン投与の必要性が明らかになったはずである。

しかしながら、q6医師は、上記各措置を怠ったのであり、上記注意義務に違反した過失がある。

(ウ) 平成15年2月21日時点の注意義務違反

平成15年2月21日時点に至っては、 $\text{Cq4}$ の血球数は、血小板及び白血球がいずれも基準値を下回る2万9000/ $\mu\text{l}$ 、1940/ $\mu\text{l}$ まで急激に減少しており、q6医師は、この時点において、その原因がサンディミュンの投与中止にあると判断して、サンディミュン再投与をすべき注意義務があった。仮にサンディミュン再投与の判断を迷うのであれば、網状赤血球の数値を検査すべきであったことは前記のとおりである。なお、その判断に当たって、サンディミュン再投与が適切な時期になされずに行われることによって、治療効果が下がる可能性があることも念頭に置かれるべきであった。

しかしながら、q6医師は、上記各措置を怠ったのであり、上記注意義務に違反した過失がある。

(被告の主張)

(ア) サンディミュン再投与の判断基準

a. 再生不良性貧血については、重症度に応じてその治療法が異なり、輸血を必要としない軽症、中等症の場合には、無治療で経過観察し、輸血を必要とするやや重症以上のレベルの場合には、少なくとも輸血依存状態からの離脱（輸血を必要としない軽症、中等症のレベルとする。）を目標としてサンディミュン等による免疫抑制療法を行う。これは、輸血依存状態が続いた場合、様々な副作用を生じることとなり、予後が不良となるためである。

もつと、サンディミュンの薬剤説明書に「本剤を16週間以上継続して投与する場合……の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していない」と記載されているとおり、サンディミュンには主として腎障害等の副作用があるため、もともと系統的投与を予定しておらず、可及的早期にその減量ひいては投与中止を試みるべきであるが、他方で、急激な減量又は中止は、再生不良性貧血の悪化又は再発の可能性が高いことから、減量又は中止に当たっては、これを急激に行うのではなく、ある程度の期間の継続的投与を行い、少なくとも輸血依存状態から離脱した状態（輸血を必要としない軽症、中等症のレベル）に維持しながら、徐々に行うべきである。

すなわち、腎機能障害を生じた場合、投与されたサンディミュンの血中濃度は、腎臓の濾過機能低下によって治療域を超えて上昇するが、サンディミュン投与を継続すると、サンディミュンの血中濃度が著しく上昇し、高濃度のサンディミュンによって腎機能がより一層害されるという悪循環に陥るようになるのみならず、血栓性微小血管障害等の致命的な副作用を発症する危険が生じる。このため、腎機能障害を生じた場合、早急にサンディミュンの減量又は投与中止をする必要があるが、急激な減量又は中止は、再生不良性貧血の悪化又は再発の可能性が高いため、腎機能障害を生じる前に、徐々に減量して中止に至る必要がある。

b. 以上のとおり、再生不良性貧血の免疫抑制療法としてサンディミュンを投与する場合、血球数を正常レベルまで回復することを目的とするのではなく、

再生不良性貧血の状態を少なくとも輸血依存状態から離脱した状態（輸血を必要としない軽症、中等症のレベル）に維持しながら、最終的に投与中止を目標とする。

したがって、サンディイミューンの投与中止後の経過観察に当たっては、再生不良性貧血の状態が輸血を必要とするレベル（再生不良性貧血の場合、ヘモグロビン7g/dl以下、血小板5000/μl以下が輸血の指標となる。）にあるかどうかが必要であり、未だ輸血を必要とするレベルまで血球数が減少していないければ、サンディイミューンの投与を中止したままで、再生不良性貧血の状態を少なくとも輸血を必要としない軽症、中等症のレベルに維持できるかどうかを見極めるため、更に経過観察を行うのが相当である。

c(a) 原告らは、〔1〕輸血を必要とするレベルまで血球数が減少すると、サンディイミューン再投与の有効性が失われる、〔2〕サンディイミューン再投与の指標は、輸血の指標よりも高い数値に置くべきであると主張するが、〔1〕については、医学文献と異なるものであるし、〔2〕については、再投与の基準となる具体的な血球数の数値や血球数減少の幅を示していない。

(b) また、原告らは、造血機能の維持を判断するためには、網状赤血球の数値の検査が重要であると主張するが、再生不良性貧血の病態は、赤血球だけでなく汎血球の減少であり、造血機能の状況は、血小板や白血球（特に好中球）の数値によっても確認できる（血小板の寿命は10日程度、好中球が末梢血管内に存在する時間は10時間程度である。）から、網状赤血球の検査は必ずしも必要ではない。

(c) さらに、原告らは、仮にサンディイミューンによる副作用が発生しても、それが必ずしも深刻な結果につながることも限らないと主張するが、前記a、bのとおり、深刻な副作用の可能性を否定できないからこそ、サンディイミューン投与を中止したままで、再生不良性貧血の状態を少なくとも輸血を必要としない軽症、中等症のレベルに維持できるか否かを見極める必要があり、深刻な副作用の可能性を考慮せずにサンディイミューン再投与を決定することは、通常の判断として考え難い。

(イ) 平成15年1月10日時点の注意義務の不存  
以上を前提として本件についてみると、平成15年1月10日時点において、亡q4の血球数は、白血球が3200/μl、ヘモグロビンが10.5g/dl、血小板が9万7000/μl、好中球は1780/μlであり、未だ輸血を必要としない軽症のレベルであるから、この時点では、サンディイミューンの再投与をすべき注意義務は生じていない。

(ウ) 平成15年2月21日時点の注意義務の不存  
平成15年2月21日時点においても、亡q4の血球数は、白血球が1940/μl、ヘモグロビンが10.3g/dl、血小板が2万9000/μl、好中球は870/μlであり、未だ輸血を必要としない中等症のレベルに止まっている。

また、亡q4は、サンディイミューンの使用期間が8年以上もの長期間にわたり、腎機能障害を発症する可能性が高くなり、再投与には慎重にならざるを得なかった（実際にも、亡q4は、同年4月に再投与を開始した直後の同年6月に腎障害を発症した。）ことに加え、エリスロポエチンとボソゾールの投与は継続しており、これにより再生不良性貧血の状態をある程度維持できることも期待された。

したがって、この時点においても、サンディイミューンを再投与すべき注意義務はない。

### イ 説明義務違反

(原告らの主張)

亡q4がサンディイミューン依存性再生不良性貧血であったことや、サンディイミューンの薬剤説明書に「本剤を……寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していない」と記載されていることに照らせば、q5医師は、亡q4が、サンディイミューンの投与中止後に再生不良性貧血を再発するおそれがあり、その場合にはサンディイミューンを再投与しても不奏功となる可能性があることを予見できた。

そこで、q5医師は、サンディイミューンの投与中止を決定した平成14年7月26日時点において、亡q4の自己決定権を尊重する観点から、サンディイミューン投与を継続した場合の危険性のみならず、サンディイミューン投与を中止した場合に再生不良性貧血が再発する危険性やその場合にサンディイミューンを再投与しても不奏功となる危険性を説明すべき注意義務がある。

しかしながら、q5医師は、上記説明をせずに説明義務に違反した過失があり、これによって、亡q4の自己決定権が侵害された。

(被告の主張)

q5医師は、かねてよりサンディイミューンには腎障害等の副作用があるために永続的な投与ができず、可及的早期に減量して投与を中止することが必要であることや、これに伴い再生不良性貧血の状態が悪化する可能性があるため、血球数の推移を見守る必要があることは説明したが、原告らが主張する内容の説明までには行っていない。しかし、再生不良性貧血の治療において、サンディイミューンを永続的に投与できないことは前記のとおりであり、その選択肢はなかったから、これを前提としている原告ら主張の説明義務は負わない。

(2) 因果関係

(原告らの主張)

q6医師が、平成15年1月10日又は同年2月21日にサンディイミューンの再投与（その前提として、網状赤血球値を検査していれば、亡q4の造血機能が維持されていないことが判明し、直ちにサンディイミューンの再投与に至ったはずである。）をしていけば、亡q4の死亡を回避できた。

(被告の主張)

争う。

(3) 損害

(原告らの主張)

- ア 亡q4の損害 41399万3614円  
(ア) 入院院慰謝料 210万円  
亡q4は、再生不良性貧血が再発した結果、平成15年10月14日に死亡するまでの間、入院院を余儀なくされて甚大な精神的苦痛を受けたから、これを慰謝するには210万円が相当である。
- (イ) 死亡慰謝料 2400万円  
亡q4は、再生不良性貧血が再発した結果、合併症である肺炎が原因で死亡するに至り、甚大な精神的苦痛を受けたから、これを慰謝するには2400万円が相当である。
- (ウ) 死亡による逸失利益 1529万3614円  
亡q4は、死亡当時51歳で年額201万5872円の給与収入を得ており、67歳まで16年間就労可能であったから、これに対応するライプニッツ係数10.838を用い、生活費控除率を30%として、その逸失利益を算定すると、以下のとおり、1529万3614円となる。  
(算式)  $2,015,872 \times (1-0.3) \times 10.838 = 15,293,614$

(エ) 小計 41399万3614円

イ 相続

亡q4の夫である原告q1は2分の1 (2069万6807円)、亡q4の子である原告q2及び原告q3は各4分の1 (各1034万8403円)の割合で、亡q4の被告に対する損害賠償請求権を相続した。

(算式)  $41,393,614 \times 1/2 = 20,696,807$

20,696,807  $\times 1/2 = 10,348,403$

- ウ 原告q1の損害 2441万6807円  
(ア) 亡q4の損害 2069万6807円  
(イ) 葬儀費用 150万円  
原告q1は、亡q4の葬儀費用を負担した。  
(ウ) 弁護士費用 222万円  
(エ) 小計 2441万6807円  
エ 原告q2及び原告q3の損害 各1138万8403円  
(ア) 亡q4の損害 各1034万8403円  
(イ) 弁護士費用 各104万円  
(ウ) 小計 各1138万8403円  
(被告の主張)

争う。

第3 当裁判所の判断

- 1 前掲の各争点を判断するに当たり、判断の基礎となる事実関係及び医学的知見を検討するに、掲記の本件各証拠及び弁論の全趣旨によれば、前掲の前提となる事実のほかに、以下の事実及び医学的知見を認めることができる。
- (1) 診療経過

ア 診療開始から最初のサンディミュン減量までの診療経過

(ア) 亡q4は、平成6年、勤務先で受けた健康診断で再検査を指示されたため、同年7月4日、被告病院の内科を受診して、診察した医師に体動時の倦怠感を訴えた。この時に実施した血液検査の結果では、血球数は、赤血球が110万/ $\mu$ l、白血球が2090/ $\mu$ l (うち好中球は、その成分であるSeg及びNeutの合計が40%であり、836/ $\mu$ lとなる。) 、血小板が1万8000/ $\mu$ l、ヘモグロビン濃度が4.2g/dlであった(乙A1・3、4、9、10、15頁、証人q6 19、20頁、原告q1本人2頁)。

翌日、被告病院から緊急入院を要するとの連絡を受けた亡q4は、同日、原告q1とともに被告病院に赴くと、q8医師から、再生不良性貧血に罹患していると告げられ、その治療法として骨髄移植(造血幹細胞移植)や免疫抑制療法があるが、年齢的に骨髄移植は危険であるため、免疫抑制療法としてサンディミュンを投与すると説明を受け、そのまま被告病院に入院した(1回目入院)。なお、この日に実施した血液検査でも汎血球減少が見られた。(乙A1・11、22頁、原告q1本人3、4頁)。

この入院期間中、亡q4に対して、サンディミュン50mg/日のほか、遺伝子組換えヒトG-CSF及びプレドニゾロンが投与され、また、輸血も併用して行われた。亡q4は、同年8月4日に退院したが、その後も通院してしばらく同様の治療が続けられることとなった(乙A1・22頁)。

(イ) 同月12日の診察の際、亡q4の全身倦怠感が改善が見られたため、サンディミュンが継続して投与されることになった。また、MRI検査の結果、子宮内膜症、子宮筋腫等の婦人科系疾患の疑いもあったことから、同月26日までに婦人科からダナゾール(ボゾンール)ともいう。以下「ボゾンール」という。)の処方を受け、その後、再び症状が悪化した同年9月16日以降はエボジン(エリスロポエチン)の皮下注射による投与が開始された(乙A1・12、20、22、23頁)。

q8医師は、平成7年6月9日の亡q4の血液検査の結果、血球数の改善を認めて、この日の赤血球輸血を最後に一旦輸血を中止したが、サンディミュン、プレドニゾロン、ボゾンール及びエボジンの投与は継続していた(乙A1・60、65、66、68、69頁)。

(ウ) 同年8月18日からは、エボジンに代えてエスポー(エリスロポエチン)の皮下注射による投与が開始され、同年9月1日に増量されたが、同年12月22日に当初の投与量に戻された。この投与は、平成8年5月10日に一旦中止されたが、同年10月25日から再開され、平成9年4月25日に減量された後、同年9月12日まで続いた。プレドニゾロンは、平成7年9月29日、同年12月22日、平成8年5月10日と段階的に投与量が漸減されていた。また、婦人科で処方されていたボゾンールは、この薬剤による血栓症の死亡例が報告されたとして、平成7年11月24日に

一旦投与を中止した。

サンディイミュンについては、平成8年7月5日、ヘモグロビン濃度が以前よりやや減少したことを受け、投与量が50mg/日から100mg/日に増量されて以降、平成9年末まで同量が投与されていた(乙A1・69、70、73、76~79、83~86、89~91頁)。

イ 最初のサンディイミュン減量とその後の経過

(ア) 当時の亡q4の担当医であったq9医師(以下「q9医師」という。)は、平成10年1月23日、亡q4へ投与するサンディイミュンを100mg/日から50mg/日に減量することとし、亡q4にその旨を説明した。この時点で白血球数は、赤血球が391万/ $\mu$ l、白血球が3910/ $\mu$ l、血小板が12万2000/ $\mu$ lであり、ヘモグロビン濃度は12.9g/dlであった(乙A1・90、91、93、94、98頁、原告q1本人5頁)。

(イ) しかし、サンディイミュンの減量後、次第に白血球数が減少傾向にあったほか、同年6月12日、外来を訪れた亡q4が全身倦怠感を訴えたために、q9医師は、サンディイミュンを50mg/日から100mg/日に増量し、エスポーの投与も再開して、亡q4に対し、白血球が増加しないのでサンディイミュンを増量すると説明した。この時点で白血球数は、赤血球が246万/ $\mu$ l、白血球が2420/ $\mu$ l、血小板が3万1000/ $\mu$ lであり、ヘモグロビン濃度は8.7g/dlであった(乙A1・95~97、103頁、原告q1本人5、6頁)。

(ウ) また、同年7月10日からは、亡q4への赤血球輸血が再開されたが、この時点で白血球数は、赤血球が149万/ $\mu$ l、白血球が2370/ $\mu$ l、血小板が2万2000/ $\mu$ lであり、ヘモグロビン濃度は5.6g/dlであった(乙A1・99、103~106頁)。

(エ) 同年8月7日、サンディイミュンが100mg/日から200mg/日に増量されたが、この時点で白血球数は、赤血球が215万/ $\mu$ l、白血球が2450/ $\mu$ l、血小板が2万4000/ $\mu$ lであり、ヘモグロビン濃度は7.3g/dlであった(乙A1・99、104頁)。

(オ) 亡q4は、同年11月6日、血小板減少性紫斑病と診断されるとともに、ボンゾールの投与が再開される一方で、同年11月6日をもって輸血を一旦終了した。同年11月6日時点での白血球数は、赤血球が127万/ $\mu$ l、白血球が3600/ $\mu$ l、血小板が3万7000/ $\mu$ lであり、ヘモグロビン濃度は4.7g/dlであった。そして、ヘモグロビン濃度は、平成10年11月6日以降は増加し、翌月以降は7g/dl以上で推移したが、10g/dl以上に回復したのは平成11年10月29日であった。また、血小板数も平成10年7月24日に1万8000/ $\mu$ lを記録して以降は増加に転じていたが、10万/ $\mu$ l以上となったのは平成11年12月24日であった(乙A1・4、99、101、108、117、118、120、124~130、133~135、141~144、147~14

9、153頁)。

ウ 再度のサンディイミュン減量を試みるまでの診療経過

(ア) 亡q4は、エスポーについて、従前は週1回程度の割合で、被告病院に出向いて皮下注射を受けていたが、平成11年2月以降は、予め次回の診察日までの分の処方を受けて、自宅ですら皮下注射を行うようになった(乙A1・132、136、137、156、159、162~164、167、171~173、179~183、188、194、195、204、205、207~210、220~223、226、230~235、243~236、249~253頁、原告q1本人7~9頁)。

(イ) 平成13年6月から亡q4の担当医となったq5医師は、同年15日に亡q4を診察し、全身状態が良好であるが、平成10年にサンディイミュンの減量を試みたが結局再度増量していたことから、サンディイミュン依存性と判断し、その旨を診療録に記載した(乙A1・193頁、証人q5 42頁)。

(ウ) q5医師は、亡q4の血小板の数が3か月以上安定していることを踏まえ、同年8月24日、ボンゾール以外の薬剤投与を徐々に中止する方向で検討することとし、同年9月21日には、プレドニゾン、サンディイミュン、エスポーの順で投与を中止する方針を固め、同年11月16日、ヘモグロビン濃度の数値が良好であることを確認して、プレドニゾンの減量を開始した(乙A1・203、211頁、証人q5 12、51頁)。

(エ) その後、平成14年1月11日から同年7月26日までの間、亡q4の白血球数は、赤血球が329万/ $\mu$ l~382万/ $\mu$ lの間で、白血球が3110/ $\mu$ l~4080/ $\mu$ lの間で、血小板が13万4000/ $\mu$ l~15万5000/ $\mu$ lの間で、それぞれ推移していた。また、ヘモグロビン濃度は8.4g/dl~9.4g/dlの間で推移しており(乙A1・198、215~219頁)、同年7月26日時点での白血球数は、赤血球が360万/ $\mu$ l、白血球が3110/ $\mu$ l、血小板が13万9000/ $\mu$ lであり、ヘモグロビン濃度は9.2g/dlであった。

そこで、q5医師は、プレドニゾンを減量しても亡q4の白血球数にはほとんど変化が見られなかったことから、同日、翌月から亡q4の担当を後任のq6医師に引き継ぐに先立ち、亡q4の白血球数のうち当時最も低い水準にあった赤血球(ヘモグロビン濃度)の値を目安として、以下のように、亡q4の今後の治療計画(以下「本件投薬中止計画」という。)を立てた。

a まず、ヘモグロビン濃度が8.5g/dl以上であることを目安として、プレドニゾンの投与を中止する。

b 次に、ヘモグロビン濃度が8.0g/dl以上であることを目安として、サンディイミュンの投与量を4週間ごとに50mg/日ずつ減量させ、中止を目指す。

c その後、ヘモグロビン濃度が8.0g/dl以上であることを目安と

して、ボンゾールの減量をゆっくりに行う。

d 最後に、エスボアの減量を行う。

なお、q 5医師は、本件投薬中止計画を立てた際、亡q 4に対し、サンディイミュン投与を続けた場合にはがんなどの副作用があるため、これを減量する予定であることや、減量によって血球数が減少し、以前の状態に戻る可能性があること、血球数が減少した場合にはサンディイミュンの再投与を検討していることについて説明したが、血球数の減少によって具体的にどのような症状が現れるかは説明していなかった。また、この時点で、亡q 4にサンディイミュンの副作用が生ずる徴候は見当たらなかった(乙A 1・198、211~213、215、217~219、228頁、証人q 5 11、12、22、24~26、39、50、51頁)。

エ 再度のサンディイミュン減量と再投与に至る診療経過

(ア) 同年8月から亡q 4の担当医となったq 6医師は、本件投薬中止計画に従って、同年23日、ヘモグロビン濃度が9.6g/dlであることを確認した上、プレドニゾン投与を中止した。この時点での血球数は、赤血球が373万/ $\mu$ l、白血球が3330/ $\mu$ l、血小板が12万7000/ $\mu$ lであった(乙A1・216、236頁)。

(イ) q 6医師は、同年9月20日、ヘモグロビン濃度が10.7g/dlであることを確認した上、サンディイミュンを200mg/日から150mg/日に減量した。この時点での血球数は、赤血球が412万/ $\mu$ l、白血球が3550/ $\mu$ l、血小板が13万1000/ $\mu$ lであった(乙A1・236、238頁)。

(ウ) q 6医師は、同年10月18日、ヘモグロビン濃度が10.9g/dlであることを確認した上、サンディイミュンを100mg/日に減量した。この時点での血球数は、赤血球が415万/ $\mu$ l、白血球が4010/ $\mu$ l、血小板が17万3000/ $\mu$ lであった(乙A1・237、239頁)。

(エ) q 6医師は、同年11月15日、ヘモグロビン濃度が11.4g/dl(ただし、検査記録では11.5g/dlとなっている。)であることを確認した上、サンディイミュンを50mg/日に減量した。この時点での血球数は、赤血球が423万/ $\mu$ l、白血球が3570/ $\mu$ l、血小板が13万3000/ $\mu$ lであった(乙A1・237、238頁)。

(オ) q 6医師は、同年12月13日、ヘモグロビン濃度が11.1g/dlであることを確認した上、サンディイミュン投与を中止した。この時点での血球数は、赤血球が407万/ $\mu$ l、白血球が3310/ $\mu$ l、血小板が15万1000/ $\mu$ lであった(乙A1・242、247頁)。

なお、同年9月にサンディイミュン減量を開始してから同年12月までの間、亡q 4の体調に特別な変化は見られなかった(原告q 1本人11頁)。

(カ) q 6医師は、平成15年1月10日、亡q 4のヘモグロビン濃度が10.5g/dlであることを確認した上、次はボンゾールを中止する方向で進

めることにした。この時点での血球数は、赤血球が381万/ $\mu$ l、白血球が3200/ $\mu$ l(うち好中球が1780/ $\mu$ l)、血小板が9万7000/ $\mu$ lであったが、網状赤血球の数値は検査していない。また、この時点では、亡q 4に顕著な体調の変化や、重篤な副作用の徴候は見られなかった(乙A1・241、247頁、証人q 6 13、20頁、原告q 1本人13頁)。

(キ) q 6医師は、同年2月21日、ヘモグロビン濃度が10.3g/dlであることを確認した上、ボンゾールを4錠2回の隔日服用から2錠2回の隔日服用へと減量し、次回の診察日を同年4月4日と指定した。この時点での血球数は、赤血球が339万/ $\mu$ l、白血球が1940/ $\mu$ l(うち好中球が870/ $\mu$ l)、血小板が2万9000/ $\mu$ lであったが、網状赤血球の数値を検査していない。また、この時点で、亡q 4は、重篤な副作用の徴候は見られなかったもの、この頃から、原告q 1に対して、熱が出やすく、疲れやすくなったなどと身体の不調を訴えるようになっていたが、次の診察日として指定された同年4月4日まで被告病院を受診することはなかった(乙A1・240、248頁、証人q 6 13、20頁、原告q 1本人13、14頁)。

(ク) q 6医師は、同年4月4日、診察した亡q 4が2週間前からあざが出やすくなり、疲れやすくなったなどと訴え、この時点での血球数は、赤血球が180万/ $\mu$ l、白血球が1250/ $\mu$ l(うち好中球が200/ $\mu$ l)、血小板が5000/ $\mu$ lであり、ヘモグロビン濃度が5.7g/dlであったことを受け、サンディイミュン200mg/日の投与を再開し、次回の診察を1週間後の同月11日と指定した(乙A1・248、254頁)。

しかし、亡q 4は、同月6日、昨晚から発熱があるとして、被告病院の救急外来を受診し、翌7日には内科を受診して、両日とも点滴を受け、この日に診察したq 10医師は、とりあえず経過観察することにした(乙A1・257、259頁)。

(ケ) 亡q 4は、指定された同月11日に被告病院を受診し、赤血球輸血を受けた。この時点での血球数は、赤血球が141万/ $\mu$ l、白血球が1460/ $\mu$ l、血小板が6000/ $\mu$ lであり、ヘモグロビン濃度が4.5g/dlであった(乙A1・254、257、262、266、267頁)。

さらに、亡q 4は、同月18日、被告病院でサンディイミュンやボンゾール等の薬剤投与を受けたが、同月27日、朝から食欲不振で発熱や全身倦怠感があると訴えて、被告病院の救急外来を受診し、点滴を受けた(乙A1・258、264頁)。

オ 2回目入院とその後の診療経過

(ア) 亡q 4は、平成15年4月30日、被告病院の内科を受診し、全身倦怠感、食欲不振、頭痛のほか、右眼のかすみを訴えたため、眼科も受診したところ、眼底出血が認められた。この時点での血球数は、赤血球が108

万/ $\mu$ 1、白血球が1080/ $\mu$ 1(好中球は80/ $\mu$ 1)、血小板が3000/ $\mu$ 1であり、ヘモグロビン濃度が3.5g/dlであった。亡q4は、このところ[ ]の自宅から距離がある被告病院への来院が続いていることや、血球数の減少が激しいことから、経過観察のためにそのまま入院した(2回目入院。担当はq7医師・乙A1・256、268、269頁、乙A2・2、4、7、15、20頁)。

(イ) 亡q4は、同年5月2日、q7医師の紹介により、被告病院血液内科でq6医師の診察を受けた。q6医師は、q7医師に対し、亡q4が元々サンディエゴ依存性であり、サンディエゴへの反応性が良かったが、今回も効果があるかどうかは不明であることや、抗胸腺細胞グロブリンは副作用があり、移植等との関係で使用しにくいことを伝え、当面はボゾンールの増量、サンディエゴの継続投与で対応し、家族の抗血小板抗体及び抗ヒト白血球抗原(以下「HLA」という。)の検査を行って確認したほうが良いと回答した。これを受けてq7医師は、翌3日、亡q4及び原告q1に対し、今後の治療方針として、〔1〕サンディエゴ投与の継続、〔2〕抗胸腺細胞グロブリンの使用、〔3〕造血幹細胞移植の3つの選択肢があるが、〔1〕については今回も効果があるかどうか分らない、〔2〕については副作用があるほか、造血幹細胞移植が行えなくなる、〔3〕については家族のHLAを検査する必要があると説明した(乙A1・269、270頁、乙A2・22、24、32頁)

その後、輸血やG-CSF投与などの治療を続けたが、q7医師は、同月7日、今後の治療方針について、q8医師の診察を受けさせてから決めることとし、同医師に亡q4の診察を依頼した。q8医師は、同月9日、亡q4を診察して、サンディエゴ投与を4週間継続して評価することが現実的であり、その間に骨髄穿刺、骨髄MRIと骨髄シンプチによる検査を実施して、必要最小限の輸血でフォローし、外来診察で対応可能であると見て、q7医師及び亡q4に対し、その旨を伝えた(乙A1・273、274頁、乙A2・25、26、34頁)。

(ウ) 亡q4は、同月13日、被告病院を退院したが、同月16日に発熱や食思不振を訴えて被告病院を受診し、同月19日には嘔吐があり、この日から再び赤血球輸血を受けるようになった(乙A1・277、278頁、乙A2・27頁)。そして、同月30日には、亡q4の近親者について、可能であればHLAの検査を行う方針が検討されるに至った(乙A1・280頁)。

亡q4は、それ以降も定期的に被告病院に通院し、同年6月13日に赤血球輸血を受けたが、同月16日の受診時に、同月13日から生理出血が始まったが今も治まらないと訴え、血小板の数値が低く、出血性ショックなどの危険があったため、生理出血が治まるまでの間、経過観察としてそのまま被告病院に入院した(3回目入院。担当はq7医師。乙A1・303、304、306、320頁、乙A3・6、9頁)。

(エ) 亡q4は、入院後もなかなか生理出血が治まらずにいたが、同月20日からクレアチニンが高値を示すようになり、同月27日にはサンディエゴの血中濃度が高値であることが確認されたため、その投与が200mg/日から150mg/日に減量された(乙A1・303、320頁、乙A3・9~12、20~22頁)。

亡q4は、同年7月3日、HLAの一致する血小板輸血が行われると、翌日以降に生理出血の量が減少し、同月10日には出血が止まったため、同月13日に退院した(乙A1・320頁、乙A3・14~16、27、60頁)。

なお、今後の方針として、亡q4の兄弟についてもHLA検査を実施することが決まった(乙A1・320頁)。

(オ) 亡q4は、3回目入院からの退院後も、定期的に被告病院に通院して輸血等の治療を受けていたが、同年8月29日の診察時に、前日から39℃の発熱があり、頭痛、嘔吐があると訴えて、振戦がみられ、ヘモグロビン濃度も低値であったことから、そのまま被告病院に入院した(4回目入院。担当はq7医師。乙A1・315、316、323、324、326、327、329~331、335、336頁、乙A4・12頁)。

(カ) 亡q4は、入院後も発熱が続いたが、同年9月2日に実施された胸部CTの結果、肺に水が溜まるなどの肺炎の所見が認められ、同月11日に実施された胸部CTでは、肺の状態は改善傾向を示していたものの、症状自体の改善が見られなかった(乙A4・19、45頁)。

q7医師は、亡q4の姉のHLA検査の結果、骨髄移植のドナーとして不適であることが判明したことを受けて、同日のうちに、原告q1に対し、亡q4が今の血液の状態からすると、大変厳しい状況にあり突然死亡することも十分考えられることや、家族からの移植が厳しいことなどを説明した(乙A4・21~23、47頁)。

亡q4は、同年10月2日から発熱に加えて嘔吐も見られるようになってきたほか、この時点での白血球数が今までにないほどの低値(190/ $\mu$ 1。なお、赤血球は151万/ $\mu$ 1、血小板は6000/ $\mu$ 1であり、ヘモグロビン濃度は4.4g/dlであった。)を示し、同月8日にHLA一致の濃厚血小板輸血が行われたが、血小板は4000/ $\mu$ 1と上がらず、白血球も90/ $\mu$ 1と更に低くなっていった。そのため、このときに担当したq11医師は、原告q1に対し、亡q4が重症肺炎となっており、血液状態は今ままでなく酷いため、そろそろ限界であり、いつ死亡してもおかしくないと説明した。

その後、亡q4は、嘔吐や咳が続き、黄疸も次第に増悪して、同月12日に酸素吸入器の使用を始め、同月14日、再生不良性貧血を原因とする肺炎により死亡した(甲A1、乙A1・336頁、乙A4・28、32~35、60頁)。

(2) 医学的知見

#### ア 血球及びその種類

血球とは、人体の全血液量の約45%を占める血液の細胞成分であり、赤血球、白血球及び血小板から成る。成人の場合、全ての血球は、身体の中心部にある骨髓内に網目状に発達した静脈叢の隙間に存在する造血幹細胞が、自己複製や多分化を繰り返すことにより産生（造血）される。

赤血球は、ヘモグロビンを含み、体内で酸素や二酸化炭素等を運搬する機能を果たさざる。赤血球は、造血幹細胞が骨髓系、赤芽球系へと順次分化していった後、赤芽球、網状赤血球へと順次成熟していき、産生に至る。

白血球は、体内の防御機構をつかさどる血球であり、骨髓系の顆粒球、単球と、リンパ系のリンパ球の3つに大別され、骨髓系の血球については造血幹細胞が分化、成熟して産生される。顆粒球の一種である好中球は、末梢白血球の約50%を占め、生体防御に中心的な役割を果たす。また、リンパ球の種類としては、T細胞、B細胞、NK細胞がある。

血小板は、その凝集によって止血機能をつかさどるもので、造血幹細胞が骨髓系から巨核球系、巨核芽球、巨核球へと順次成熟していき、産生に至る（乙B3別紙資料1、乙B8・288頁）。

#### イ 再生不良性貧血の病態及び機序

再生不良性貧血とは、抗がん薬のように骨髓毒性を示す薬剤の影響がないにもかかわらず、造血幹細胞が持続的に減少する疾患である。造血幹細胞が減少することにより、全ての血球が減少（汎血球減少）し、赤血球の減少による貧血症状（顔色不良、息切れ、動悸、胸痛、めまい、頭痛、易疲労感、倦怠感等）、白血球（主に好中球）の減少による易感染性（発熱がよく見られる。）、血小板の減少による出血傾向（皮膚や粘膜の点状出血、歯肉出血、鼻出血、紫斑などが多く、重症例では脳出血、消化器出血、血尿、性器出血などがある。）を呈する。また、骨髓の細胞密度の低下（低形成）も特徴であり、骨髓の脂肪組織の増加が見られる。

造血幹細胞が減少する機序としては、造血幹細胞自身の質的異常や、免疫学的機序（免疫担当細胞であるT細胞）による造血幹細胞の障害が考えられるが、免疫抑制療法が高率に有効であることから、その半数以上が免疫学的機序によるものと考えられている。ただし、そのような機序をたどる理由は判明していない。後天性の再生不良性貧血の多くは、原因の明らかでない特発性（一次性）である（乙B3・3頁、別紙資料1・2、4、5、33頁、別紙資料2・49、50頁、乙B7・7～10頁）。

#### ウ 再生不良性貧血の診断基準

厚生労働省の特発性造血障害調査研究班（以下「厚生省研究班」という。）による診断基準の平成16年度改訂版では、以下のとおりとされていた（乙B3別紙資料2・52頁、別紙資料7・29頁、乙B7・7頁）。

(ア) 臨床所見として貧血、出血傾向、ときに発熱が認められる。

(イ) 末梢血において汎血球減少を認める。汎血球減少とは、以下の条件を満たす状態を指す（ただし、再生不良性貧血の診療の参照ガイドの平成22

年度改訂の基準〔乙B7・7頁〕では、ヘモグロビン濃度は性別を問わず10g/dl未満、好中球数は1500/ $\mu$ l未満、血小板数は10万/ $\mu$ l未満とし、そのうち2つを満たさず状態とする。）。

a ヘモグロビン濃度は、男性12g/dl未満、女性11g/dl未満。  
b 白血球数は、4000/ $\mu$ l未満。  
c 血小板数は、10万/ $\mu$ l未満。

(ウ) 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。

(エ) 前記(ア)、(イ)によって再生不良性貧血を疑い、(ウ)によって他の疾患を除外する。その他、基準においては、末梢血におけるリンパ球が相対的に増加することや、網状赤血球の増加が見られないことなど、診断の確実性を高めるための徴表が複数挙げられているが、それらの徴表全てが揃っていないければ診断ができないわけではない。

#### エ 再生不良性貧血の重症度分類

再生不良性貧血について、我が国では、平成10年以降、厚生省研究班が作成した5段階の重症度分類が用いられている。重症度は、治療法選択の基準や予後の目安となる。具体的な重症度分類の基準は、以下のとおりである（乙B3別紙資料1・34頁、別紙資料2・52、53頁、別紙資料7・30、31頁、乙B7・8頁）。

#### (ア) 軽症

以下の(イ)ないし(オ)以外の場合を指す。

#### (イ) 中等症

以下のうち2項目以上を満たし、かつ、定期的な輸血（毎月2単位以上の赤血球輸血のこと。以下同じ。）を要さない場合を指す。

- a 好中球が1000/ $\mu$ l未満
- b 血小板が5万/ $\mu$ l未満
- c 網状赤血球が6万/ $\mu$ l未満

#### (ウ) やや重症

以下のうち2項目以上を満たし、かつ、定期的な赤血球輸血を要する場

#### 合を指す。

- a 好中球が1000/ $\mu$ l未満
- b 血小板が5万/ $\mu$ l未満
- c 網状赤血球が6万/ $\mu$ l未満

#### (エ) 重症

以下のうち2項目以上を満たす場合を指す。

- a 好中球が500/ $\mu$ l未満
- b 血小板が2万/ $\mu$ l未満
- c 網状赤血球が2万/ $\mu$ l未満

#### (オ) 最重症

好中球が200/ $\mu$ l未満であり、かつ、以下のうち1項目以上を満たす場合を指す。重症感染症や出血のリスクが高いとされる。

- a 血小板が2万/ $\mu$ 1未満
- b 網状赤血球が2万/ $\mu$ 1未満

オ 再生不良性貧血の治療法

特発性の再生不良性貧血に対する治療法はその重症度により異なるが、選択肢としては、支持療法としての輸血のほかに、造血機能の回復を目指す治療として、〔1〕免疫抑制療法、〔2〕蛋白同化ステロイド療法、〔3〕造血幹細胞移植がある。医学文献には、いずれの治療法にも副作用があるため、実際の治療の対象となるのはやや重症以上の例又は中等症のうち汎血球減少が進行する例であると指摘するものがある(乙B3別紙資料1・35頁、別紙資料7・35、36頁)。

重症度に応じた治療法の内容は、以下のとおりである(なお、サンディエミューを始めとした薬剤については、項を改めて提示する。)

(ア) 軽症、中等症に対する治療

汎血球減少の進行や血小板数の5万/ $\mu$ 1以下までの減少が見られない場合は、日常生活に支障を来さないで無治療のまま経過観察する。血球減少が進行するか、安定していても血小板数が5万/ $\mu$ 1以下に低下している例が治療の適応となり得るが、この場合に投与される薬剤としては、抗胸腺細胞グロブリンやサンディエミュー、酢酸メノテロンが挙げられる。

ただし、医学文献には、輸血を要しない場合でも早期に治療した方がQOLや生命予後が良いというエビデンスはなく、薬剤服用による副作用出現のリスクなども踏まえ、薬剤投与については慎重に決めるべきとするもの(乙B3別紙資料2・53、54頁)や、患者が取敢て治療を希望しない場合は、やや重症となるまで無治療で経過を見てもよいとするものがある(乙B3別紙資料7・36頁。ただし、平成22年度に改訂された再生不良性貧血の診療の参照ガイド(乙B7・18頁)では、その場合、免疫抑制療法の治療が遅れることにより治療効果が下がる可能性があることを説明する必要があるとされている。)

また、軽症や中等症の中には、汎血球減少があっても全く進行しない例や自然に回復する例もある(乙B3別紙資料7・42頁)。

(イ) やや重症以上に対する治療

40歳以上の患者については、HLA一致同種移植の治療関連死亡が多く、長期生存率が約5割であることから、免疫抑制療法が第一選択とされる。その場合の投薬方法としては、抗胸腺細胞グロブリン及びサンディエミューの併用療法が最も治療成績が優れ、それに加えてG-CSFを併用することもあるとされている(乙B3別紙資料2・54、55頁、別紙資料8・125頁)。

なお、日本造血細胞移植学会が平成14年4月に作成した「再生不良性貧血に対する造血幹細胞移植の適応ガイドライン」は、40歳以上の重症再生不良性貧血患者につき、初回治療である場合には、HLA適合同胞からの移植であれば考慮するのが一般的だが、HLA適合非血縁者からの移

植は一般的には勧められないとする。また、同ガイドラインは、6か月の観察の結果、免疫抑制療法の効果がないと判断される場合、年齢のいかんにかかわらず、またHLA適合者が血縁者であるかどうかを問わず、移植を積極的に勧めるとする(乙B4〔投与を含む。以下同じ。〕)。

そのほか、対症的な治療として輸血が行われる。そのうち赤血球輸血については、ヘモグロビン濃度を7g/dl以上に保つことが目安になるが、貧血症の発現には個体差があるから、7g/dl未満でも赤血球輸血を必要としない場合もあるとされる(乙B6の2・71頁、乙B7・16頁)。血小板輸血については、血小板数を1万/ $\mu$ 1以上に保つことが望ましいとする文献(乙B3別紙資料7・35頁、別紙資料9・80、81頁)がある一方で、5000/ $\mu$ 1を目安とする文献(乙B3別紙資料2・53頁)も存在する。ただ、輸血は、未知の感染症や血小板輸血に対する不応例を招く危険性があるなど、様々な副作用があるほか、造血幹細胞移植時の拒絶のリスクを高めるので必要最小限に止めるべきであるときれる。なお、副作用のうち、輸血後移植片対宿主病(PT-GVHD)は、一旦発症すれば致死率は9.9%以上である(乙B3別紙資料3・709～713、715～717頁)。

カ サンディエミューについて

(ア) サンディエミューは、リンパ球(主にT細胞)に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示すカプセル状の薬剤であり、その効果は効果の1つに「再生不良性貧血(重症)」がある。用法及び用量として、再生不良性貧血の患者に対しては、通常、1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、症状により適宜増減するものとされる。亡q4への治療が行われていた時期は25mgと50mgのカプセル2種類のみが存在した(乙B1、乙B3別紙資料8・126頁、証人q5 28、29、52頁)。

サンディエミューの薬剤説明書には、効能又は効果に関連する使用上の注意として、「再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること」と記載されている(乙B1)。しかし、実際には、再生不良性貧血の患者に対するサンディエミューの投与を16週間以内で中止できる例は少なく、6か月ないし1年以上経過してから減量・中止をすることが多いとされている(乙B3別紙資料8・126頁、証人q5 8頁、証人q6 3頁)。

サンディエミューによる免疫抑制療法の効果は、好中球数、血小板数、網状赤血球数の増加で判断される。網状赤血球数は、輸血の影響をほとんど受けないため最も信頼できるマーカーとされる。有効例では通常2ないし4週間で網状赤血球や血小板の増加があるが、中には6週間以上経ってか

ら効果が出てくる場合もある(乙B3別紙資料8・126頁)。薬剤説明書には、用法及び用量に関連する使用上の注意として、「8～16週間を目安とし、効果がみられない場合には他の適切な治療法を考慮すること」と記載されている(乙B1)。

(イ) サンディイミューンの副作用には、腎障害、感染症、血拴性微小血管障害、悪性腫瘍(がん)などがあり(薬用説明書ではその多くは頻度不明とされる。)、このうち頻度が高く最も問題となるのは腎障害である。

腎障害とは血管障害と尿管障害があり、それぞれに可逆的で軽度な機能的障害と、より重度で形態学的に診断可能な器質的障害が存在する。機能的障害のうち軽度な血管ないし尿管の障害は、ほぼ全ての投与例で認められる。器質的障害はその頻度が少ないものの、より重篤で、非可逆性的変化が生ずることもある。このうちの尿管の病変はその大部分が可逆性であるが、血管の病変は可逆性的ことが多いといふこととまる。また、器質的障害には、急性期と慢性期のものがあり、前者は、サンディイミューンの投与の中止・減量で速やかに回復する可能性が高く、後者は、投与開始後1年を経過した頃から出現頻度が高くなり、腎機能の予後を左右する大きな問題であると指摘されているが、投与中止後に軽快する例が多く見られたとする報告例もある。

さらに、血拴性微小血管障害は、一旦発症すれば1週間以内で死亡するような多臓器不全を招来することがある(乙B1、2、乙B3別紙資料8・125頁、証人q5 5～7、31、32頁、証人q6 1、2頁)。

そのほか、再生不良性貧血に対してサンディイミューンを長期投与している場合には、サンディイミューン自体の副作用とは別に、統発性の骨髄異形成症候群と発作性夜間血色素尿症を発症する危険があるとされる(乙B3別紙資料8・126、128頁)。

(ウ) サンディイミューンに効果が見られた症例の中には、サンディイミューンの継続が必要な依存例(サンディイミューン依存性再生不良性貧血)があり、その場合には減量・中止の数日から数か月後に急激に血球数が低下することがあるため、注意が必要とされる。

もつとも、ここでいう依存性とは、サンディイミューンの減量・中止を試みると血球数が減少したため、結局増量・再投与が必要となった症例を意味するもので、患者自身の体質や、そもそもサンディイミューンで中止できない性質の再生不良性貧血を表すものではない(乙B3別紙資料5・9頁、別紙資料6・7頁、別紙資料8・126、127頁、証人q5 33～35、39～42、45、46頁)。

また、真に依存性を示す例は全体の1割以下であり、3年以上にわたってサンディイミューンの維持投与を必要とする例はまれとされる(乙B3別紙資料8・127頁)。

(エ) サンディイミューン投与の中止方法について、薬剤説明書では特段説明がない。けれども、財団法人難病医学研究財団(名称は当時のもの。以下「難

病医学研究財団」という。)が平成8年に実施した再生不良性貧血に対する免疫抑制療法法の臨床試験(なお、同試験でのサンディイミューン投与については、初回治療症例のみを対象としている。)に当たって、サンディイミューン投与群の患者について、臨床試験を終えた後の取扱方法として、投与開始後12週間効果が見られた場合には、その後更に1か月間投与を継続した後も、2週間ごとに1日当たりの投与量を体重1kgにつき1mg減量するものとし、サンディイミューンの減量又は中止による再発例については、再投与を12週間行い、それが有効な場合にはサンディイミューン依存症例として投与を継続し、無効の場合には他の適切な治療を行うと設定していた(乙B3別紙資料5・2、9頁)。

また、医学誌「Mebio」平成15年2月号に掲載された「再生不良性貧血の治療 重症度分類によって異なる治療法 シクロスポリン療法」と題する論文には、サンディイミューン投与後に3か月以上血液所見が安定している場合につき、サンディイミューンの中止が可能かどうかを見るため、1か月ごとに10%ずつ減量を試み、減量中に血球数の減少が見られた場合には直ちに増量して維持量を決定するとの記載がある(乙B3別紙資料8・127頁)。

なお、免疫抑制療法が奏功した後には再生不良性貧血が再発した場合、再度免疫抑制療法を試みることによってある程度の効果は期待できるものの、初回治療と比較すれば成績は劣るとされる(乙B4の1～4の3)。

キ その他の薬剤について

(ア) プレドニゾロンは、副腎皮質ホルモン(ステロイド剤)であり、再生不良性貧血の治療のため、抗胸腺細胞グロブリンやサンディイミューンと併用して用いられる薬剤である(乙B3別紙資料7・37～39頁、証人q5 12、23頁)

(イ) G-CSFは、単球や骨髄ストロマ細胞などで産生され、好中球系細胞の分化・増殖を促進する作用を持つため、好中球減少に対する支持療法のために投与されることがある(乙B3別紙資料1・7、32、35頁、別紙資料7・39頁)。

(ウ) ポンゾールは、婦人科で処方される子宮内腫瘍に対する薬剤であるが、やや重症以降の女性の再生不良性貧血患者の約半数に対して有効であると報告がある(乙A1・57頁、乙B3別紙資料2・56頁、弁論の全趣旨)。

(エ) エリスロポエチンは、腎尿管周囲の間質細胞で産生されるホルモンで、赤芽球系細胞の分化・増殖を促進する作用を持つ。エポジンやエスポーは、エリスロポエチンとして投与される薬剤である(乙B3別紙資料1・7頁、証人q6 20頁、弁論の全趣旨)。

2 サンディイミューン再投与義務違反の有無について

(1) 平成15年当時のサンディイミューン投与に関する医療水準

ア 再生不良性貧血とその治療法

以上の認定事実及び医学的知見を踏まえて検討するに、再生不良性貧血は、何らかの原因によって造血幹細胞が持続的に減少することで汎血球減少が生ずる難治性疾患であり、貧血症状、易感染性、出血傾向といったものが典型的な臨床所見であり、その判定については、厚生省研究班が作成した診断基準と重症度分類を用いるのが一般的とされていた。その治療法としては、対症的な支持療法として造血球を補給する輸血のほか、造血機能の回復を目的としたサンディイミューン等の薬剤を用いる免疫抑制療法、蛋白同化ステロイド療法、造血幹細胞移植療法があるが、いずれの治療法にも看過できない副作用が伴うとされている。そのため、重症度分類の軽症や中等症に当たる場合、汎血球減少が進まずに症状が安定しているときは、治療を行わずに経過観察で対応するものとされており、早期に治療した方がQOLや予後が良いというエビデンスはないと指摘する医学文献もあった。また、重症度分類でやや重症以上に該当する場合、40歳以上の患者については、造血幹細胞移植による治療関連死亡率が多いため、最初に免疫抑制療法を選択すべきものとされていた。他方で、輸血について、赤血球輸血は、ヘモグロビン濃度を7g/dl以上を保つことが目安になるが、個体差があるから7g/dl未満でも赤血球輸血を要しない場合があるとする見解が複数の医学文献で示される一方で、血小板輸血は、血小板数を1万/ $\mu$ l以上に保つことが望ましいとするものや、5000/ $\mu$ lを目安とするものがあるなど、その指標が定まっているなかったようであるが、輸血一般に関しては、感染症や血小板輸血に対する応答例を招く危険性があるなど、様々な副作用がある上、造血幹細胞移植時の拒絶のリスクを高めるので、必要最小限に止めるべきであるという医学的知見として認識されていた。

#### イ サンディイミューンの効果と副作用等

サンディイミューンは、再生不良性貧血の免疫抑制療法に一般的に用いられる薬剤であって、輸血を必要としないレベルにまで造血機能の維持・回復を図ることを目的として投与するものであるが、その効果は、好中球、血小板数、網状赤血球数の増加で判断され、有効例では2週間ないし4週間で血球増加の効果が現れるが、6週間以上経ってから効果が生ずる場合もあり、薬剤説明書では8～16週間を目安とする旨が、また、16週間以上継続して投与する場合や寛解例で投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分評価が確立していないので、患者の状態を見ながら治療上の有益性が優先すると判断される場合のみ投与することと記載されていた。しかし、実際には想定期間より投与が長期にわたる症例が多いとされている一方、その副作用として、腎障害、感染症、血栓性微小血管障害、悪性腫瘍などが挙げられ、このうち腎障害の発生頻度が最も高く、非可逆性の重篤な器質的障害が生ずるおそれもあるとされており、サンディイミューン投与によって、汎血球減少の症状が輸血を必要としないレベルにまで改善・安定したならば、可及的速やかにその減量・中止を行うとするのが、当時の医療水準として是認されていたものと認められる。

なお、サンディイミューン依存性とは、サンディイミューンの減量・中止を試みると血球数が減少したため、結局増量・再投与が必要となった症例を指すもので、患者自身の体質やサンディイミューンを中止できない性質の病態を表すものでなく、サンディイミューン減量・中止の禁忌症例というわけではない。

#### ウ サンディイミューンの投与中止と再投与の判断基準 (ア) 投与の中止方法

投与の中止方法については、サンディイミューンの薬剤説明書には記載がないが、難病医学研究財団が平成8年に実施した臨床試験の際には、サンディイミューン投与群の患者について、投与開始後12週間で効果が見られた場合には、その後更に1か月間投与を継続した後、2週間ごとに1日当たりの投与量を体重1kgにつき1mg減量し、中止による再発例では再投与を12週間行うものと設定されていたことや、当時発行された医学誌「Mebio」平成15年2月号の掲載論文に、サンディイミューン投与後に3か月以上血液所見が安定している場合につき、サンディイミューンの中止を見極めるために、1か月ごとに10%ずつ減量を試み、減量中に血球数の減少が見られた場合には直ちに増量して維持量を決定すると記載があるなどの事情に照らせば、具体的な間隔や減量数はともかくとして、サンディイミューン投与によって効果が得られ、症状が安定している場合に、一定の間隔を空けて血球数の減少状況等を見ながら段階的にサンディイミューンを減量することで、最終的に投与を中止するという方法が医学的知見として一般的に承認されていたと考えられる。

#### (イ) 投与中止後の経過観察の方法

サンディイミューン投与を中止した後の対応について、鑑定人q12作成の鑑定書及び補充鑑定書に記載された鑑定の結果（以下、まとめて「本件鑑定」という。）によれば、サンディイミューン投与中止後、再生不良性貧血の病状が安定していることの確認と再発の場合の対処を目的として経過観察を行うものとし、平成14年から平成15年当時における医療水準として、その病状の判断に当たっては、無症状の場合には、再生不良性貧血の診断基準が示す血球の値、重症度基準における重症度の血球の値、輸血基準の血球の値を視り所として、具体的には、赤血球400～350万/ $\mu$ l（男性400万/ $\mu$ l、女性350万/ $\mu$ l）、網状赤血球6万/ $\mu$ l、2万/ $\mu$ l、血小板10万/ $\mu$ l、5万/ $\mu$ l、2万/ $\mu$ l、5000/ $\mu$ l、白血球4000/ $\mu$ l、顆粒球1000/ $\mu$ l、500/ $\mu$ l、200/ $\mu$ lを注目すべき値として、症状と併せて観察し、症状と血球の値の程度と変化の速度に応じて観察間隔を調整して、治療方針を変更すべきと考えられる時点まで行うものとされていた、としている。

#### (ウ) サンディイミューン再投与の判断基準

本件鑑定によれば、平成14年から平成15年の当時、サンディイミューン投与中止後に再生不良性貧血が再発、悪化した場合における、サンディイミ

再投与の判断基準となるガイドラインや治療指針は存在せず、判断要素として、サンディミュニの再投与のほか、抗胸腺細胞グロブリンとサンディミュニの併用療法、蛋白同化ホルモン療法、同種骨髄移植、経過観察の継続のいずれかを行うか、それぞれ別の長所と短所、有効性、症例の重症度、病状の改善の速度などを考慮することになっている。そして、具体的には、投与中止後の再発では、まず治療するか、経過観察を継続するかという選択があり、軽症あるいは輸血を必要としない中等症で、病状の変化の速度から考えて、それ以上の病状の進行の可能性がないか、あっても少ないと推定される場合には経過観察の継続という選択もあること、症状が重症や「やや重症」であるか、病状の変化の速度から推定して早晚、「やや重症」以上に悪化する場合は中等症の時点で、治療を開始することもあると推定される。さらに、治療を行う場合、それまでサンディミュニの効果があるときにはその再投与のほか、抗胸腺細胞グロブリンとサンディミュニの併用療法、骨髄移植が考えられ、腎機能の状態とサンディミュニの副作用、サンディミュニ再投与では効果があっても治療を中止できない可能性、抗胸腺細胞グロブリンとサンディミュニ併用療法を行うと治療が中止できなくなる可能性、抗胸腺細胞グロブリンの投与には入院を必要とすることなど、骨髄移植では完治できる可能性がある一方で、治療関連死の可能性があることなど、それぞれの長所短所を考慮して、いずれかの治療法を選択することになる、としている。

(2) 平成15年1月10日時点でのサンディミュニ再投与義務の有無  
ア 以上のような当時の医療水準を前提として、平成15年1月10日時点でのサンディミュニ再投与義務の有無を検討する。

まず、サンディミュニの投与中止に至る経緯を見ると、亡q4が平成6年7月に再生不良性貧血と診断されて以降、亡q4に対して、輸血のほか、サンディミュニ、プレドニゾロン、ボゾンール及びエリスロポエチンの投与による免疫抑制療法が行われ、平成10年1月に一旦サンディミュニの減量を試みたものの、白血球数の減少を受けて、同年6月から増量に転じ、結局、従前の投与量に戻ったこと、その後も免疫抑制療法を継続していたが、q5医師が担当医となった平成13年6月以降、亡q4の全身状態が良好であり、白血球数も安定していたことから、順次投薬の中止を試みることとし、本件投薬中止計画を立てたこと、これを引き継いだ後任のq6医師は、本件投薬中止計画に従って、指定されたヘモグロビン濃度に注意しながら、同年8月からプレドニゾロンの段階的減量を行い、その投薬中止に至っても亡q4の白血球数に殆ど変化がなかったこと、続いて、サンディミュニの段階的減量を実施し、4週間ごとに50mg/日ずつ減量していき、同年12月13日に投与を中止した時点でも白血球数は安定していたことは前記認定のとおりである。サンディミュニは、その投与が長期になる場合がある一方で、重篤な副作用が生ずるおそれがあり、長期投与による有効性や安全性について十分な評価が確立していないという薬剤であったから、症状が安定・改善したときには、

可及的速やかに投薬を中止する必要があることは前示のとおりであり、亡q4はその条件に適う身体状態にあって、q5医師が立案した本件投薬中止計画は、当時の医療水準に照らして相当なものであったとすることができる。そして、その後を引き継いだq6医師は、本件投薬中止計画に従って、投薬の段階的減量を実施したが、その間、ヘモグロビン濃度は目安とされた数値を常に上回っており、白血球数にも大きな変動は認められなかったから、その減量措置は適切に行われていたというべきである。

なお、原告らは、亡q4がサンディミュニ依存症であったから、これを減量・中止すること自体に問題があるかのように主張する部分があるが、サンディミュニ依存症がその減量・中止の禁忌症例を意味するものでないことは前記のとおりであり、上記主張は失当である。

イ そこで、サンディミュニの投与中止後である平成15年1月10日の時点で、サンディミュニの再投与義務があったと云えるかが問題となる。

まず、この時点における亡q4の血液数値を見ると、ヘモグロビン濃度が10.5g/dlで、白血球が381万/ $\mu$ l、白血球が320/ $\mu$ l(うち好中球が1780/ $\mu$ l)、血小板が9万7000/ $\mu$ lであったことは前記認定のとおりである。これらの血液数値は、平成14年12月13日に投与中止した際の血液数値と比較して、ヘモグロビン濃度、赤血球及び白血球に顕著な変化がないが、血小板のみ前回の15万1000/ $\mu$ lから減少し、その減少幅は直近1年間の血小板数の変動幅として最大となっていた。しかし、その数値自体は厚労省研究班の診断基準である10万/ $\mu$ lをわずかに下回る程度に止まっていたことや、この時点で亡q4に目立った身体状態の変化はなく、特段不調を訴えることもなかったことは前記認定のとおりであるから、これらの白血球の値と亡q4の症状等の諸事情を総合して考慮すると、この時点において、再生不良性貧血が再発したとしてその治療が必要であり、直ちにサンディミュニを再投与すべき義務があったといえるかは疑問である。本件鑑定においても、この時点で、血小板の低下度合いが従前の振幅から逸脱しており、再生不良性の診断基準での血小板の指標を下回っている点から、再生不良性貧血の再発とは考えられるものの、上記指標からわずかに下回っているだけであるから断定はできず、再発疑いの状態であり、経過観察を続けて、これまでと同じ間隔かあるいは早期に診療を行って確認することが適切であったといえるが、サンディミュニを再投与しなければならなかったとはいえない、との見解を示している。

そこで、以上の事情を総合して考慮すれば、平成15年1月10日の時点において、亡q4がその血液数値の変動から再生不良性貧血を再発した疑いはあるものの、その身体状態に目立った変化はなく、特段不調を訴えることもなかったから、引き続き経過観察を行うことは不当ではなく、直ちに治療を再開してサンディミュニを再投与すべき義務があったとは認められない。  
ウ この点、原告らは、〔1〕サンディミュニ再投与の指標を白血球の数値で置くことすれば、輸血の指標よりも高い数値に置くべきであり、また、白血球数

にかかわらず、血小板が急激に減少する傾向が明らかになった場合も、再投与の指標とすべきである。〔2〕サンディイミューン再投与の判断を迷うのであれば、網状赤血球の数値を検査すべきであり、これを実施していれば造血幹細胞の機能が低下していることが判明し、サンディイミューン再投与に至ったはずである、と主張する。

しかしながら、〔1〕サンディイミューン再投与の判断基準に関する当時の治療水準として、血球の値やその変動の振幅、変化の速度、病状の程度などを総合的に判断するものであったことは前記認定のとおりであり、原告が指摘する要素だけに止まらない。そして、これらを総合的に判断しても、再生不良性貧血の再発疑いに止まり、 $\text{Cq4}$ の身体状態等を考慮して、経過観察を続行することが不当でないことは前記のとおりである。〔2〕網状赤血球が再生不良性貧血の重症度を判断する指標の一つで、サンディイミューンによる免疫抑制療法の効果判断の上で最も信頼できるマーカーであることは前記認定のとおりであり、本件鑑定においても、以前から網状赤血球の数値を定期的に検査していれば、当該時点での網状赤血球の数値との比較をして、推移の振幅から逸脱していれば、再生不良性貧血の再発を判断して治療方針を変更する機会があった可能性があると指摘している。しかしながら、再生不良性貧血の再発の診断とこれに対する治療法の選択については、その重症度によって異なるが、重症度は網状赤血球の数値のみで判定するものではなく、好中球及び血小板などの他の血球の数値によって判定する場合もある。現に $\text{Cq4}$ は、平成15年1月10日時点での血球の値は、好中球 $1000/\mu\text{l}$ 以上で、血小板が $5/\mu\text{l}$ 以上であった、そもそも再生不良性貧血の再発と断定できなかったことは前記のとおりであり、重症度の診断基準に当てはめると、網状赤血球の数値いかんにかかわらず軽症に該当し、網状赤血球の数値を検査せずとも、重症度やサンディイミューン再投与の要否を判断することが可能である。本件鑑定においても、この時点で白血球数、好中球数、ヘモグロビン濃度及び血小板数のほかに網状赤血球の数値を検査することは必須ではなかったと指摘しており、これらの事情に照らせば、サンディイミューン再投与の要否を判断するために、網状赤血球の数値を検査すべき義務があると認めることはできない。

以上のとおり、原告らの前記各主張はいずれも採用しない。

(3) 平成15年2月21日時点でのサンディイミューン再投与義務の有無  
ア 次に、当時の医療水準を前提として、平成15年2月21日時点でのサンディイミューン再投与義務の有無を検討する。

この時点における $\text{Cq4}$ の血液数値を見ると、ヘモグロビン濃度が $10.3\text{g/dl}$ で、血球数は、赤血球が $339万/\mu\text{l}$ 、白血球が $1940/\mu\text{l}$ （うち好中球が $870/\mu\text{l}$ ）、血小板が $2万9000/\mu\text{l}$ であったことは前記認定のとおりである。そして、前回検査の平成15年1月10日時点の血液数値と比較すると、ヘモグロビン濃度は殆ど変化がなかったものの、血球数は、赤血球、白血球及び血小板ともに軒並み低下しており、 $\text{Cq4}$ が

当日の診察時に取立てて身体の不調を訴えることなく、身体状態の著変が認められなかったとしても、再生不良性貧血が再発したことは容易に判断できたとはいえ、本件鑑定もこの時点での再発は明らかであると指摘している。

そこで、この時点での治療開始の要否であるが、当時の医療水準として、サンディイミューン再投与後に再生不良性貧血が再発、悪化した場合におけるサンディイミューン再投与の判断基準となるガイドラインや治療指針が存在せず、治療法の選択とその開始時期については、それぞれの長所と短所、有効性、症例の重症度、病状の変化の速度などを考慮して判断していたことは前記のとおりである。そして、具体的には、投与中止後の再発では、まず治療するか、経過観察を継続するかという選択があり、軽症あるいは輸血を必要としない中等症で、病状の変化の速度から考えて、それ以上の病状の進行の可能性がないか、あっても少ないと推定される場合には経過観察を継続する選択もあること、症状が重症や「やや重症」であるか、病状の変化の速度から推定して早晚、「やや重症」以上に悪化すると推定される場合には中等症の時点で、治療を開始することも考えられること、さらに、治療を実施する場合には、それまで効果のあったサンディイミューンの再投与のほか、抗胸腺細胞グロブリンとサンディイミューンの併用療法、骨髄移植が考えられ、それぞれの長所と短所を考慮して治療法を選択することも前記のとおりである。

このようにな当時の判断基準を踏まえて、この時点における $\text{Cq4}$ の病状を見てみると、再生不良性貧血の重症度の診断基準に当てはめれば、血小板数が $2万/\mu\text{l}$ 以上 $5万/\mu\text{l}$ 未満、好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上 $1000/\mu\text{l}$ 未満であった、ヘモグロビン濃度は輸血の基準となる $7\text{g/dl}$ を上回っているから、中等症に該当するが、輸血を必要とする状態には至っていないことになる。ただ、病状変化の速度からの更なる病状の進行の可能性とその他の見通しについて、本件鑑定によると、平成15年1月から同年2月にかけて急速な病状の進行が見られ、サンディイミューン投与を中止した平成14年12月13日までの病状とは異なる変化がおきており、平成15年2月15日の時点では、その変化の過程において中等症であったというに過ぎず、重症あるいは最重症に進展する可能性を考慮することが適当であったとし、特にこの日からボゾンールの減量を開始していることを考えれば、中等症に止まると考える材料はなかったと指摘しており、この時点において、治療開始の選択があり得たとする見解を示している。しかし、他方で、初期治療に關してであるが、早期に治療した方が $\text{QOL}$ や生命予後が良いとするエビデンスがないとするものや、実際の治療の対象となるのはやや重症以上の例又は中等症のうち汎血球減少が進行する例であり、患者が敢えて治療を希望しない場合は、やや重症となるまで治療せずに経過を見てもらいたいとする医学文献が存在することは前記認定のとおりであり、本件鑑定でも、再生不良性貧血の病状の変化の速度から推定して早晚やや重症以上に悪化すると推定される場合について、既に重症患者に対する初期治療方針として、抗胸腺細胞グロブリンとサンディイミューンの併用療法が標準的な治療方法となっており、

骨髄移植が出来る状態であればその方法も選択できることから、中等症の段階でサンディイミューンの再投与をしなければならぬとまではいえないとして、この時点においても、経過観察を続ける選択もあり得ることを指摘している。そうすると、平成15年2月21日の時点において、亡q4の血球数の一般的な低下とその病状の進行具合から、これまで効果がなかったサンディイミューンの再投与することなどで治療を開始することが望ましかったといえるが、サンディイミューンには重篤なものを含めて種々の副作用があり、長期投与の安全性に関する十分な評価が確立されていなかったところ、亡q4が既に8年間にわたる長期投与を受けており、未だ副作用が生じたことはないがそのおそれを否定できない状況にあり、サンディイミューンからの離脱が所期の目的であったことや、仮に病状が進行した場合であっても確立した治療法があること（実際にサンディイミューン再投与を開始して間もなくには、輸血も再開して、抗胸腺細胞グロブリンの投与や骨髄移植の可能性の検討にも入っている。）などの事情を考慮すれば、この時点でボンゾールの減量開始を判断したq6医師による亡q4の病状進行の見通しにいささか疑問があるとはいえず、この時点に引き続き経過観察を行う選択が明らかにかに不当であるとはいえず、この時点において、サンディイミューンを再投与しなければならぬ義務があったとまでは認め難い。

イ また、原告らは、平成15年2月21日の時点でサンディイミューン再投与の判断を迷うのであれば、網状赤血球の数値を検査すべきであったと主張する。しかし、再生不良性貧血の重症度の診断基準では、網状赤血球以外の数値だけで判断できる場合がある、実際にこの時点で亡q4の病状が中等症に該当すると判断できることは前記のとおりである。これは網状赤血球の数値によって変わるものではない。そうすると、網状赤血球の数値を検査することとは可能であり、重症度やサンディイミューン再投与などの治療の要否を判断することとは必須ではなかったと指摘している。

したがって、この時点において、網状赤血球の数値を検査すべき義務があるとは認められず、原告らの上記主張は採用しない。

### 3 説明義務違反の有無について

原告らは、亡q4がサンディイミューン依存性再生不良性貧血であったから、本件投薬中止計画を立案した平成14年7月26日の時点で、サンディイミューン投与を中止した場合に再生不良性貧血が再発する危険性及びその場合にサンディイミューンを再投与してもそれが奏功しない危険性を説明すべき注意義務があったと主張する。

亡q4は、平成10年に一度サンディイミューンの減量・中止を試みたが血球数の減少が生じたために減量を取り止めた経緯があり、本件投薬中止計画を立案したq5医師もその経緯から亡q4がサンディイミューン依存性であると判断したことは前記認定のとおりであり、サンディイミューンの投与中止に伴って同じ事態が発生するおそれがあることが明らかであった。もとより医師が投

薬による治療の効果を認め、投薬の中止を行うに当たって、患者の同意を要するものではないが（したがって、患者の自己決定権を考慮すべき場面ではない。）、治療の予後において、症状の再発や他の病変のおそれなどがある場合には、患者に対して、その旨を説明して、症状の再発や他の病変の発症をうかがわせる徴候があるときには、直ちに受診を指示するなど、想定し得る事態とその対処方法を伝える必要があり、本件のように、投薬の中止に伴いそのようなおそれがあるときには、この点について、診療契約の附随義務としての説明義務があるといふべきである。

そして、q5医師は、上記計画を立案した際、亡q4に対して、サンディイミューン投与を続けた場合にはがんなどの副作用があるため、これを減量する予定であること、減量によって血球数が減少し、以前の状態に戻る可能性があること、血球数が減少した場合にはサンディイミューンの再投与を検討していることを説明したことは前記認定のとおりであり、サンディイミューン投与を中止する理由と中止した場合に予想される事態及びその対処方法を予め説明していたのであるから、上記説明義務を果たしているといふべきである。

なお、q5医師は、亡q4に対して、血球数の減少によって具体的にどのような症状が現れるか、更に進んで、原告が主張するように、サンディイミューン再投与が奏功しない場合の危険性までは説明しなかつたとしている。しかし、亡q4はそれまで8年間にわたり再生不良性貧血の治療を受けていて、その基本的知識を備えていたと推認されるので、改めて再発した場合の症状を具体的に説明する必要はないといふべきである。また、再発した際の治療法とそのリスクについては、再発が現実化した局面で具体的に説明すれば足りる（実際にサンディイミューンの再投与を開始して間もなく、今後の治療方針として、各治療法とそのリスク等の説明が行われている。）といふべきであるから、減量を試みる時点において、原告が主張するような内容の説明義務までは認めることができない。

したがって、原告の説明義務違反の主張は採用しない。

### 4 まとめ

以上、検討してきたとおり、原告らの主張する注意義務違反を認めることはできないから、原告らの請求はいずれも理由がない。

### 第4 結論

以上のとおり、原告らの請求はいずれも理由がないから、これを棄却することとして、主文のとおり判決する。

山形地方裁判所民事部

裁判長裁判官 石垣 陽介

裁判官 高田美紗子

裁判官 渡部 幸彦

(別紙)

当事者目録

原告 q 1

同 q 2

同 q 3

原告ら訴訟代理人弁護士 佐藤欣哉

同 田中 曉

同 土田文子

同訴訟復代理人弁護士

被告 [redacted] q 1 3

同代表者 古澤茂堂

同訴訟代理人弁護士 内藤和暁

同 小野寺弘行

同指定代理人 q 1 4 外 2名

診療経過一覧表

別紙 1 血球数の推移表

別紙 2 血球数の推移グラフ [1]

別紙 2 血球数の推移グラフ [2] (血小板)

別紙 2 血球数の推移グラフ [3] (ヘモグロビン)

別紙 2 血球数の推移グラフ [4] (白血球)

年月日(日時)	診療経過(入院状況・主訴・所見・診断)	証拠	原告の主張	被告の主張
H6.7.4	初診。体動時に倦怠感あり。 採血にて白血球(以下WBC)2090/mm <sup>3</sup> 、赤血球(以下RBC)110万/mm <sup>3</sup> 、ヘモグロビン(以下Hb)4.2g/dl、 ヘマトクリット(以下Hct)12.2%、血小板(以下Plt)1.8万/mm <sup>3</sup> と汎血球減少高度であった。	乙A1 8頁, 4頁, 10頁, 15頁		
H6.7.6	外来診察。汎血球減少高度。	乙A1 11頁		
H6.7.6 ~8.4	第1回入院。 重症型再生不良性貧血と診断。 副腎皮質ステロイドパルス療法に反応せず。 シクロスポリン(商品名:サンディミオン、以下「サンディミオン」という。)を開始、輸血併用。	乙A1 22頁		
H6.8.12	全身倦怠感改善。 サンディミオン継続。	乙A1 12頁		
H7.1.4	治療開始後、6か月。 WBC8040、RBC176万 Hb6.0 Plt2.4万	乙A1 52頁		
H7.6.9	Plt5.0万。 サンディミオン継続。輸血3単位。輸血は本日で一旦終了。	乙A1 60頁, 65頁	サンディミオンの投与という免疫抑制療法が功を奏し、再生不良性貧血は寛解状態となり、H7.6以降は輸血が行われなくなった。	再生不良性貧血は寛解していたものの、寛解状態となっていたものではない。そして、再生不良性貧血の寛解はサンディミオン投与による免疫抑制療法が奏功したものと考えられるが、確定できるものではない。
H9.11.28	WBC4200、RBC377万 Hb12.5 Plt11.0万	乙A1 90頁, 93頁		
H10.1.23	RBC391万 Hb12.9 Plt12.2万 WBC3910 サンディミオン100mg/日から50mg/日に減量。	乙A1 91頁, 94頁	H10.1にサンディミオンが減量されたことから、再生不良性貧血が再発した。	再生不良性貧血は悪化しているが、もともと治療していたものではないため、「再発」ではない。また、再生不良性貧血の悪化がサンディミオンの減量によるものと確定できるものではない。
H10.3.20	RBC364万 Hb12.4。サンディミオン50mg/日で継続	乙A1 91頁, 97頁		
H10.5.12	WBC2420、RBC246万 Hb8.7 Plt3.1万。 サンディミオン100mg/日に増量。	乙A1 96頁, 103頁		
H10.7.10	RBC149万 Hb5.6。輸血3単位。 以後も断続的に輸血を施行。	乙A1 99頁, 103頁	H10.7~H10.11まで輸血を受けるようになった。	
H10.8.7	WBC2450、RBC215万 Hb7.3 Plt2.4万。 サンディミオン200mg/日に増量。	乙A1 99頁, 104頁		

1.

年月日(日時)	診療経過(入院状況・主訴・所見・診断)	証拠	原告の主張	被告の主張
H10.10.9	WBC3740、RBC214万 Hb7.3 Plt3.8万	乙A1 108頁, 117頁		
H10.11.16	輸血4単位施行。以後、輸血不要となる。	乙A1 120頁	サンディミオンが継続的に投与されていたため、再生不良性貧血が再度寛解し、その後は輸血を受けることなく、寛解して推移していた。	再生不良性貧血は寛解していたものの、寛解状態となっていたものではない。そして、再生不良性貧血の寛解はサンディミオンの増量に反応したものと考えられるが、確定できるものではない。
H10.12.4	Plt4.6万。 サンディミオン200mg/日で継続。	乙A1 121頁, 127頁		
H11.1.8	WBC9100、RBC205万、Hb7.9 Plt5.7万。 サンディミオン200mg/日で継続。	乙A1 129頁, 131頁		
H14.7.26	RBC360万 Hb9.2。漸減していた併用していたプレドニゾロンを終了先ず中止、以後のサンディミオン漸減・中止の方針を説明。	乙A1 217頁, 223頁		
H14.9.20	RBC412万 Hb10.7。サンディミオン150mg/日に減量。	乙A1 236頁, 238頁	これまでは200mg投与されていたサンディミオンを、150mgに減量した。	
H14.10.18	WBC4010、RBC415万 Hb10.9 Plt17.3万。 サンディミオン100mg/日に減量。	乙A1 237頁, 238頁	サンディミオンの投与を100mgに減量	
H14.11.15	WBC3570、RBC427万 Hb11.5 Plt13.3万。 サンディミオン50mg/日に減量。	乙A1 237頁, 238頁	サンディミオンの投与を50mgに減量 H14.11.15の血液検査により白血球の減少傾向が明らかになっていたのであるから、この時点で100mgの投与量を維持すべきであった。 そして、その後の血液成分量の減少が継続する場合には、サンディミオンの投与量を従前の200mgに戻すべきであった。	白血球の白血球数は日々変動するものであるため、基準値の範囲内の変動はそもそも問題となるものではない。3570/mm <sup>3</sup> は基準値の範囲内であり、異常を示すものではなく、同日の白血球の減少をもって100mgの投与量を維持すべきであったとする原告主張は当たらない。
H14.12.13	WBC3310 RBC407万 Hb11.1 Plt15.1万。 サンディミオン中止。	乙A1 240頁, 247頁	サンディミオンの投与中止	
H15.1.10	WBC3200 RBC381万 Hb10.5 Plt9.7	乙A1 241頁, 247頁	再生不良性貧血が再発。 血小板値が急激に減少し、赤血球値や白血球値も明らかな減少傾向を示しているのだから、サンディミオンの再投与がなされるべきであった。	被告側院の医師は、サンディミオンの投与を中止したままで、再生不良性貧血の状態を、少なくとも輸血依存状態からは離脱した状態(軽症、中等症程度の再生不良性貧血の状態)に維持できるか否かをみるため、さらに経過観察を行うこととしたものであるが、かかる対応に過失は認められない。

年月日(日時)	診療経過(入通院状況・主訴・所見・診断)	証拠	原告の主張	被告の主張
H15.2.21	WBC1940 RBC389万 Hb10.3 Plt2.9万	ZA1 240頁, 248頁	遅くともH15.2.21の時点でサンディミューンの再投与・輸血がなされるべきであった。病院は格別の対応をせず、3月には血液検査すら実施していない。被告としては、この3月の時点でサンディミューンの再投与の有効性が確認できないとすれば、造血幹細胞移植の実施に踏み切るべきであった。しかし、3月の時点では、来院を指示せず、血液検査すら実施しなかった。	
H15.4.4	2週間前よりあざが出やすく疲れやすくなった。動悸もある。 WBC1250 RBC180万 Hb5.7 Plt0.5万。 サンディミューン200mg/日で再開	ZA1 248頁, 254頁	H15.4.4の受診に際して、ヘモグロビン及び血小板の減少がおさまらなかったため、再度サンディミューンの投与を受けるようになった。H15.4.6 高熱を発し点滴を受ける。H15.4.11 4年半ぶりに輸血を受ける。	
H15.4.30	全身倦怠、食欲不振、頭痛あり。右目のかすみ感も変わらない。 WBC1030 RBC108万 Hb3.5 Plt0.3万。 また眼科受診。両網膜出血あり。 医師から「貧血に対しては輸血、感染症、出血などあれば適時対処する方針で入院としましょう」と説明。	ZA1 256頁, 268頁, 269頁 ZA2 2頁, 7頁, 15頁, 20頁	H15.4.30~H15.5.13入院し、輸血・サンディミューンの投与を受けた。	
H15.5.3	内科主治医 医師より本人、夫に治療方針について説明。①サンディミューン継続 ②抗胸腺グロブリン療法 ③造血幹細胞移植の3者を提示。	ZA2 5頁, 24頁		
H15.5.8	WBC1180 RBC167万 Hb5.1 Plt0.6万	ZA2 37頁		
H15.5.9	血液外来( 医師)にて本人に治療方針について説明。サンディミューン 4週間継続する方針に決まる。	ZA1 273頁, 274頁 ZA2 27頁, 34頁		
H15.5.13	退院	ZA2 2頁, 27頁		
H15.5.16	発熱 嘔吐あり。RBC127万 Hb3.7。 5月19日に輸血4単位。以後も輸血反復。	ZA1 277頁, 278頁		
H15.6.16	入院 輸血4単位施行。	ZA1 308頁 ZA3 9頁, 34頁	H15.6.16~H15.7.13入院し、その間も輸血及びサンディミューンの投与を受けた。	
H15.6.27	サンディミューン血中濃度200ng/mlと高値につき減量 サンディミューン150mg/日とする。	ZA3 12頁, 22頁		
H15.7.2	入院後も出血止まらず。 WBC610 RBC164万 Hb4.9 Plt0.6万。	ZA3 13頁, 19頁		

年月日(日時)	診療経過(入通院状況・主訴・所見・診断)	証拠	原告の主張	被告の主張
H15.7.3	HLA一致血小板20単位 輸注。	ZA3 14頁, 27頁		
H15.7.4	HLA一致血小板輸注後出血なくなる。	ZA3 14頁		
H15.7.13	退院	ZA3 60頁 ZA1 320頁		
H15.7.25	WBC580 RBC228万 Hb6.6 Plt0.3万	ZA1 317頁		
H15.8.29	前日より39℃台の発熱あり、頭痛 嘔吐も認められた。 WBC920 RBC123万 Hb3.5 Plt0.2万。	ZA1 318頁, 327頁	高熱を発し肺炎を併発して入院した。	
H15.8.29	入院。輸血、抗生剤投与等を行なっていく。	ZA4 3頁, 7頁, 17頁		
H15.9.2	発熱続く。CT上、肺炎所見あり。胸水貯留も認められる。 抗生剤投与続ける。	ZA4 19頁, 45頁		
H15.9.11	発熱持続。 CT上は肺炎所見改善があるが、症状改善しない。抗生剤をフルマリン→モダシン→メロベンとしても効果出していない。夫に、大変難しい状態、突然亡くなってしまふ事も充分考えられると説明。	ZA4 22頁, 23頁, 47頁		
H15.10.2	発熱に加え嘔吐あり。その後も吐き気・嘔吐持続。 WBC190 RBC151万 Hb4.4 Plt0.6万。	ZA4 28頁, 60頁		
H15.10.9	WBC90 RBC168万 Hb5.1 Plt0.4万総ビリルビン5.0mg/dlと黄疸も出現。	ZA4 31頁, 60頁		
H15.10.10	嘔吐持続、咳・黄疸増悪。 胸部X線上、胸水増加あり。	ZA4 32頁		
H15.10.12	低酸素状態出現。酸素投与開始	ZA4 33頁		
H15.10.13	黄疸進行 胸痛もあり。 低酸素血症増悪。呼吸不全状態考える。	ZA4 34頁		
H15.10.14 8:05	低酸素血症増悪。血圧低下あり。 心停止、呼吸停止、瞳孔散大。 死亡確認	ZA4 36頁	死亡。直接的死因は肺炎。	

別紙1.

血球数の推移表.

日付	Hb g/dl ヘモグロビン	PLT ×10 <sup>3</sup> /μl 血小板	WBC ×10 <sup>3</sup> /μl 白血球
H6.7.4	4.2	18.0	2.09
H6.7.19	6.3	16.0	3.18
H6.8.12	5.8	32.0	4.9
H6.9.16	3.5	30.0	2.69
H6.9.30	4.3	27.0	2.75
H6.10.7	3.8	30.0	1.92
H6.10.14	5.5	25.0	2.63
H6.10.21	5.4	29.0	2.85
H6.10.28	5.1	26.0	2.77
H6.11.4	6.9	27.0	3.15
H6.11.11	6.3	27.0	2.84
H6.11.18	5.7	26.0	2.61
H6.11.25	5.4	29.0	2.79
H6.12.16	4.7	24.0	3.7
H6.12.21	4.4	26.0	2.83
H6.12.27	6.8	23.0	3.08
H7.1.4	6	24.0	3.04
H7.2.3	6.1	27.0	2.97
H7.3.3	4.3	31.0	3.02
H7.4.14	4.6	37.0	3.62
H7.4.28	5.8	35.0	3.34
H7.5.26	6.6	44.0	2.85
H7.6.9	6.9	50.0	3.43
H7.6.23	9.3	52.0	4.17
H7.7.7	9.4	56.0	3.74
H7.7.21	9.6	59.0	4.63
H7.8.4	10.1	54.0	5.26
H7.8.18	10.5	46.0	4.32
H7.9.1	9.9	54.0	3.78
H7.9.14	10.7	55.0	3.63
H7.9.29	11.4	50.0	5.57
H7.10.27	10.7	62.0	4.4
H7.11.24	11.8	91.0	4.68
H7.12.22	12.1	98.0	4.35
H8.1.19	12	80.0	4.52
H8.2.16	11.7	76.0	3.89

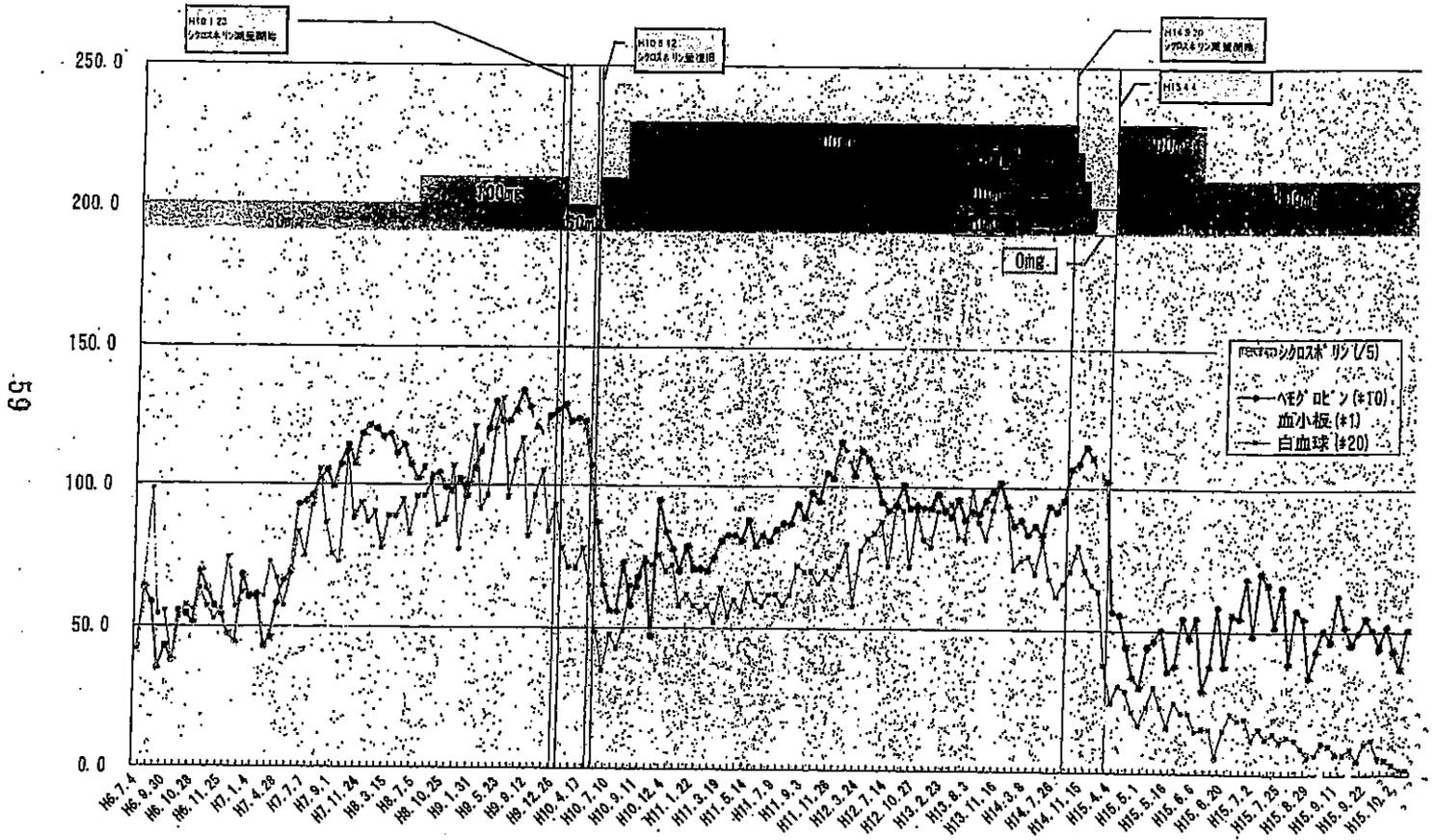
日付	Hb g/dl ヘモグロビン	PLT ×10 <sup>3</sup> /μl 血小板	WBC ×10 <sup>3</sup> /μl 白血球
H8.3.15	11.8	82.0	4.44
H8.4.12	11.1	80.0	4.44
H8.5.10	11.4	95.0	4.74
H8.6.7	10.7	94.0	4.13
H8.7.5	10.2	93.0	4.79
H8.8.2	10.6	92.0	4.8
H8.8.30	10.3	117.0	5.05
H8.9.27	10.4	195.0	4.29
H8.10.25	9.9	122.0	4.4
H8.11.22	9.8	133.0	5.33
H8.12.20	10.2	120.0	3.87
H9.1.17	9.6	128.0	5.01
H9.1.31	10.6	135.0	6.04
H9.2.28	11.2	121.0	4.59
H9.3.28	12	108.0	4.83
H9.4.25	13	120.0	6
H9.5.23	12.3	107.0	6.55
H9.6.20	12.3	105.0	4.8
H9.7.18	12.7	104.0	5.43
H9.8.15	13.4	113.0	5.82
H9.9.12	12.8	117.0	4.12
H9.10.3	12.1	126.0	4.82
H9.10.31	11.9	123.0	5.26
H9.11.28	12.5	110.0	4.2
H9.12.26	12.7	113.0	4.67
H10.1.23	12.9	122.0	3.91
H10.2.20	12.3	98.0	3.56
H10.3.20	12.4	89.0	3.54
H10.4.17	12.3	72.0	3.9
H10.5.15	10.7	53.0	3.24
H10.6.12	8.7	31.0	2.42
H10.6.26	6.5	33.0	1.76
H10.7.10	5.6	22.0	2.37
H10.7.24	5.6	18.0	2.15
H10.8.7	7.3	24.0	2.45
H10.8.21	5.8	29.0	3.24
H10.9.11	6.8	30.0	3.21
H10.10.9	7.3	38.0	3.74
H10.11.6	4.7	37.0	3.6

日付	Hb g/dl ヘモグロビン	PLT ×10 <sup>3</sup> /μl 血小板	WBC ×10 <sup>3</sup> /μl 白血球
H10.11.20	9.5	32.0	3.8
H10.12.4	8.4	46.0	3.5
H10.12.18	7.8	42.0	3.6
H10.12.25	7	45.0	2.9
H11.1.18	7.9	57.0	3.1
H11.1.22	7.1	41.0	2.9
H11.2.5	7.1	46.0	2.8
H11.2.19	7	50.0	2.9
H11.3.5	7.5	51.0	2.6
H11.3.19	8.1	51.0	3.2
H11.4.2	8.3	50.0	2.7
H11.4.16	8.3	43.0	3
H11.4.30	8.1	47.0	2.8
H11.5.14	8.8	48.0	3.3
H11.5.28	7.9	46.0	3
H11.6.11	8.3	49.0	2.9
H11.6.25	8.1	53.0	3.1
H11.7.9	8.5	66.0	3.1
H11.7.23	8.7	53.0	2.9
H11.8.6	8.7	55.0	3.1
H11.8.20	9.4	65.0	3.6
H11.9.3	8.9	62.0	3.5
H11.9.17	9.8	71.0	3.5
H11.10.1	9.5	79.0	3.3
H11.10.29	10.5	88.0	3.5
H11.11.26	10.3	79.0	3.4
H11.12.24	11.6	104.0	3.6
H12.1.21	11.2	111.0	4
H12.2.18	10.4	115.0	2.9
H12.3.24	11.3	137.0	3.9
H12.4.21	11	125.0	4.1
H12.5.19	10.4	126.0	4.2
H12.6.16	9.5	130.0	4.4
H12.7.14	9.2	142.0	3.6
H12.8.11	9.4	139.0	4.7
H12.9.8	10.1	149.0	4.6
H12.10.6	9.3	159.0	3.6
H12.10.27	9.4	140.0	4.6
H12.11.24	9.3	145.0	4.09

日付	Hb g/dl ヘモグロビン	PLT ×10 <sup>3</sup> /μl 血小板	WBC ×10 <sup>3</sup> /μl 白血球
H12.12.22	9.3	180.0	3.97
H13.1.26	9.8	159.0	4.59
H13.2.23	9.2	138.0	4.58
H13.3.23	9	164.0	4.73
H13.5.18	9.6	154.0	4.14
H13.7.13	8.9	177.0	4.1
H13.8.3	9.2	152.0	4.99
H13.8.24	9.1	145.0	4.4
H13.9.21	9.6	144.0	4.11
H13.10.19	9.9	163.0	4.62
H13.11.16	10.2	159.0	5.1
H13.12.14	9.4	160.0	4.69
H14.1.11	8.7	140.0	3.57
H14.2.8	8.9	155.0	3.73
H14.3.8	8.4	141.0	3.81
H14.4.5	8.7	148.0	3.5
H14.5.31	8.4	134.0	4.08
H14.6.28	9.4	144.0	3.42
H14.7.26	9.2	139.0	3.11
H14.8.23	9.6	127.0	3.33
H14.9.20	10.7	131.0	3.55
H14.10.18	10.9	173.0	4.01
H14.11.15	11.5	133.0	3.57
H14.12.13	11.1	151.0	3.31
H15.1.10	10.5	97.0	3.2
H15.2.21	10.3	29.0	1.94
H15.4.4	5.7	5.0	1.25
H15.4.6	5.6	15.0	1.55
H15.4.11	4.5	6.0	1.46
H15.4.30	3.5	3.0	1.08
H15.5.1	3.1	4.0	0.84
H15.5.2	4.5	4.0	1.17
H15.5.6	4.7	8.0	1.53
H15.5.8	5.1	6.0	1.18
H15.5.16	3.7	7.0	0.82
H15.5.16	3.9	5.0	1.25
H15.5.23	5.5	2.0	1.07
H15.5.30	4.8	2.0	1.06
H15.6.6	5.5	3.0	0.75

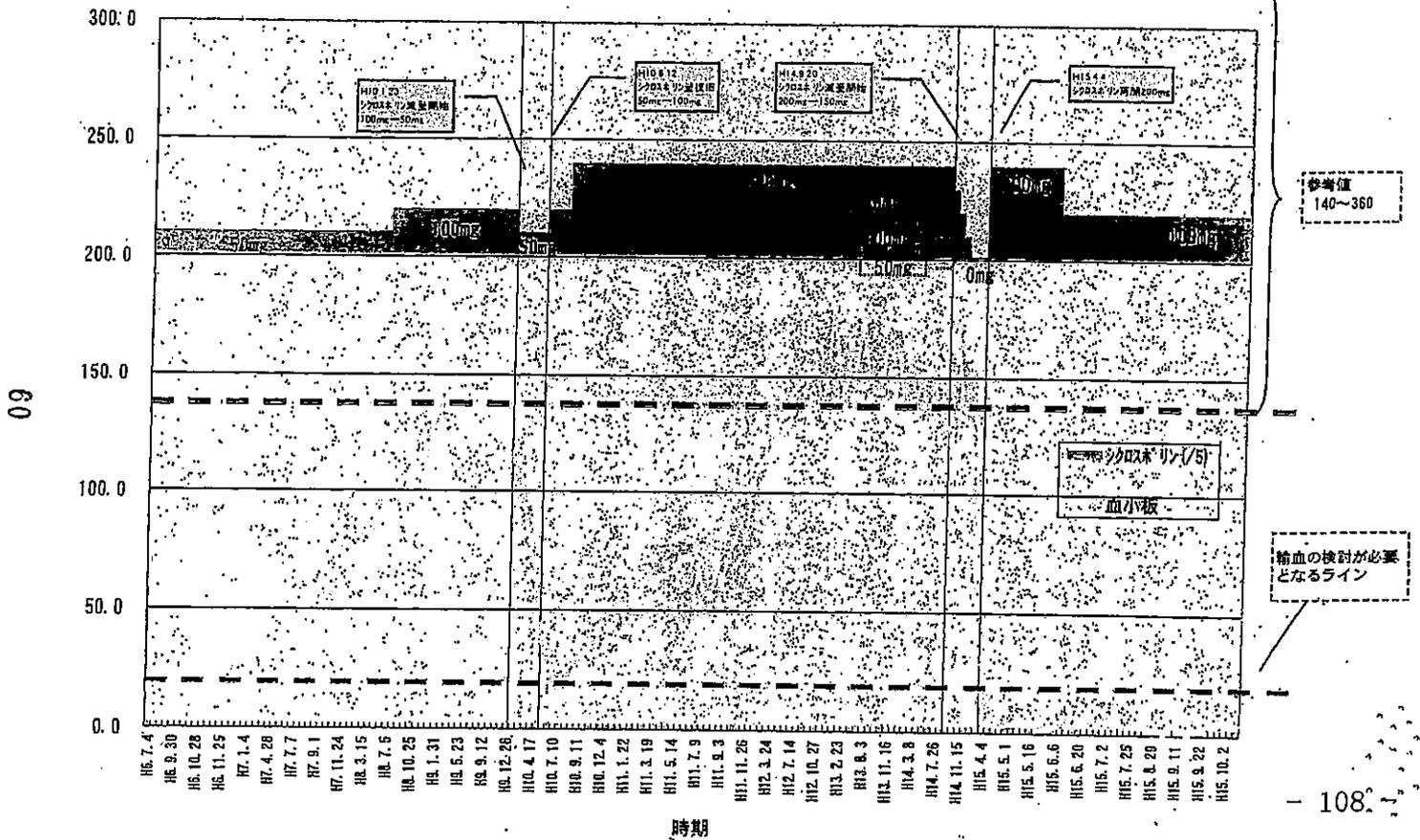
日付	Hb g/dl ヘモグロビン	PLT $\times 10^9 / \mu l$ 血小板	WBC $\times 10^3 / \mu l$ 白血球
H15.6.13	3	5.0	0.8
H15.6.16	3.9	7.0	0.78
H15.6.17	3.9	3.0	0.31
H15.6.20	3.9	4.0	0.76
H15.6.22	5.6	7.0	1.06
H15.6.27	5.5	7.0	0.94
H15.6.30	6.9	5.0	0.97
H15.7.2	4.9	6.0	0.61
H15.7.7	7.1	18.0	0.79
H15.7.10	6.7	11.0	0.63
H15.7.18	5.2	4.0	0.72
H15.7.25	6.6	3.0	0.58
H15.8.8	4	4.0	0.60
H15.8.15	5.8	3.0	0.61
H15.8.22	5.5	5.0	0.47
H15.8.29	3.5	2.0	0.32
H15.9.1	4.4	2.0	0.34
H15.9.5	5.1	1.0	0.56
H15.9.8	4.7	4.0	0.52
H15.9.11	6.3	6.0	0.36
H15.9.16	5.2	2.0	0.36
H15.9.18	4.6	1.0	0.46
H15.9.19	5	11.0	0.26
H15.9.22	5.5	2.0	0.54
H15.9.24	5.1	26.0	0.61
H15.9.26	4.5	15.0	0.3
H15.9.29	5.2	5.0	0.27
H15.10.2	4.4	6.0	0.19
H15.10.6	3.8	4.0	0.1
H15.10.9	5.1	4.0	0.09

別紙2 血球数の推移グラフ ①



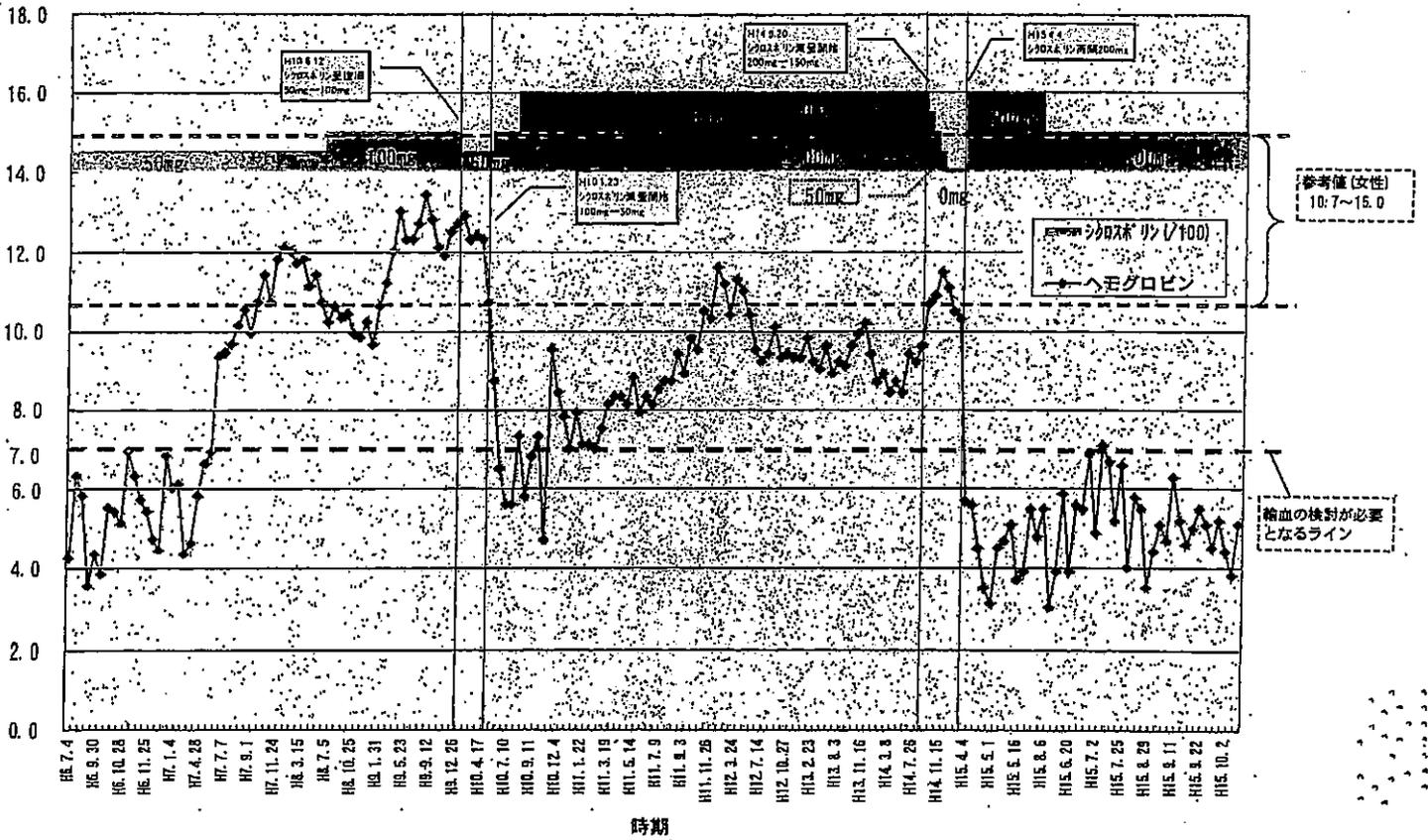
別紙2 血球数の推移グラフ ②(血小板)

単位： $\times 10^3 / \mu\text{l}$



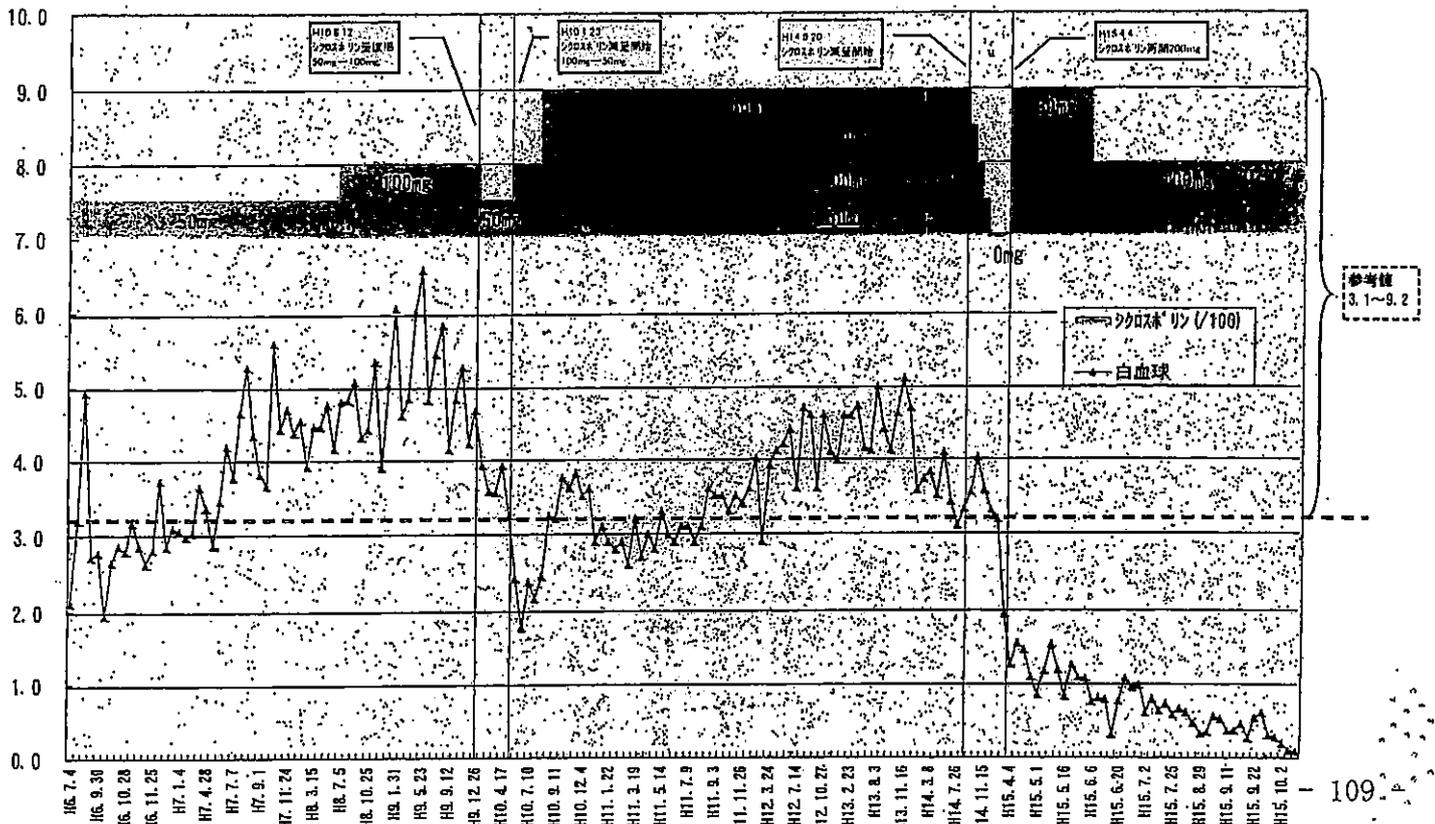
別紙2 血球数の推移グラフ ③(ヘモグロビン)

単位: g/dl



別紙2 血球数の推移グラフ ④(白血球)

単位:  $\times 10^3/\mu^2$



14

62



⑨ 227  
No. 6943

私的鑑定意見書

平成27年10月20日

仙台高等裁判所 第1民事部 係 御中

【鑑定事項】

1. 白杆憲祐鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3の、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行った場合の再生不良性貧血の病状の改善の可能性に関する、

「実際に平成15年4月4日にサンディミュンの投与が再開されていますが、同年10月14日に至るまで再生不良性貧血の病状は改善していません。

また、前回のサンディミュンの減量（平成10年1月28日）で悪化した際には、同年6月12日には再生不良性貧血のやや重症（あるいは同年7月24日に重症であった可能性血小板数1.8万/ $\mu$ L、網赤血球数は未検出があります）に悪化し、サンディミュン投与量の増量を同年6月12日に開始しています。増量開始後に再生不良性貧血の病状が中等症にまで改善したのは同年12月から翌年1月頃であり、サンディミュンの増量から改善までの期間は約6〜7カ月と長期間を要してしまいました。平成15年の再生不良性貧血の増悪時には重症度は最重症になっており、平成10年の増悪時よりも重症度が増していたことから、平成10年の増悪時と同じ期間で病状が改善する可能性は少ないと考えられます。なお、平成10年の増悪時の病状の改善には、サンディミュンは減量前の2倍の用量を要していました。一方、平成15年の増悪時には、サンディミュン投与再開後の同年6月にクレアチニン値の上昇によって減量前よりも少ない量に減量を余儀なくされており、病状の改善の可能性はさらに少ないと考えられます。」

との鑑定意見は、どのように理解すべきものでしょうか。

2. 白杆憲祐鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3の、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行った場合に本件患者が同年10月14日時点で生存していた可能性の程度に関する、

「平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行っても、同年10月14日時点では生存していた可能性はあるけれども再生不良性貧血の病状が改善する可能性があったかどうかには疑問があるということです。なお、病状の改善がみられなかったとすると同年10月14日時点で生存していた可能性は、具体的には89〜50%以下です。」

との鑑定意見は、どのように理解すべきものでしょうか。

3. 本件において、仮に、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行わなかった点について医師の過失（注意義務違反）があるものとし、同過失と平成15年10月14日の死亡との因果関係の存在を前提とした損害賠償を認容する判決が下されたとした場合、かかる判決は医学界にどの程度の影響を及ぼし、今後の医学界及び臨床業務にどのような効果を生じることが想定されるか、ご教示下さい。

【鑑定意見】

1. 白杆憲祐鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3の、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行った場合の再生不良性貧血の病状の改善の可能性に関する、

「実際に平成15年4月4日にサンディミュンの投与が再開されていますが、同年10月14日に至るまで再生不良性貧血の病状は改善していません。

また、前回のサンディミュンの減量（平成10年1月23日）で悪化した際には、同年6月12日には再生不良性貧血のやや重症（あるいは同年7月24日に重症であった可能性）血小板数1.8万/ $\mu$ L、網赤血球数は未検査（あります）に悪化し、サンディミュン投与量の増量を同年6月12日に開始しています。増量開始後に再生不良性貧血の病状が中等症にまで改善したのは同年12月から翌年1月頃であり、サンディミュンの増量から改善までの期間は約6～7カ月と長期間を要してしており、平成15年の再生不良性貧血の増悪時には重症度は最重症になっており、平成10年の増悪時よりも重症度が増していたことから、平成10年の増悪時と同じ期間で病状が改善する可能性は少ないと考えられます。一方、サンディミュンは減量前の2倍の用量を要していました。一方、平成15年の増悪時には、サンディミュン投与再開後の同年6月にクレアチニン値の上昇によって減量前よりも少ない量に減量を余儀なくされており、病状の改善の可能性はさらに少ないと考えられます。」

との鑑定意見は、どのように理解すべきものでしょうか。

（結論）

白杆憲祐鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3の上記記載は、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行っていても、再生不良性貧血の病状の改善が得られる可能性は極めて低く、平成15年10月14日時点で生存していた可能性は低いとの趣旨と理解されるものである。

（理由）

白杆憲祐鑑定人は平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3で、3つのポイントを

指摘しています。

- ① 「前回のサンディミュンの減量（平成10年1月23日）で悪化した際には、同年6月12日には再生不良性貧血のやや重症（あるいは同年7月24日に重症であった可能性）血小板数1.8万/ $\mu$ L、網赤血球数は未検査（あります）に悪化し、……増量開始後に再生不良性貧血の病状が中等症にまで改善したのは同年12月から翌年1月頃であり、サンディミュンの増量から改善までの期間は約6～7ヶ月と長期間を要していました。」
- ② 「平成15年の再生不良性貧血の増悪時には重症度は最重症になっており、平成10年の増悪時よりも重症度が増していたことから、平成10年の増悪時と同じ期間で病状が改善する可能性は少ないと考えられます。」
- ③ 「平成15年4月4日にサンディミュンの投与が再開されていますが、同年10月14日に至るまで再生不良性貧血の病状は改善していません。」

本件の患者は、平成10年6月12日に再生不良性貧血が悪化し「やや重症」となったためサンディミュンの量を増量しましたが、この際、再生不良性貧血の重症度が「やや重症」から「中等症」に改善するのに6～7ヶ月要しました①。すなわち、本件の患者は、平成10年6月のサンディミュンの増量の際には、増量によるサンディミュンの効果発現によって「やや重症」から「中等症」に改善するまで6～7ヶ月を要したものであり、本件で問題となる平成15年2月当時にサンディミュンを再投与した場合においても、サンディミュンの効果発現にはある程度の期間がかかるものであり、再生不良性貧血の重症度が「やや重症」から「中等症」に改善するには、少なくとも平成10年6月の際と同等の半年以上の期間がかかったものと考えられます。

また、本件の患者は、再生不良性貧血が「軽症」の状態であったため、平成14年12月13日にサンディミュンが中止となりましたが、平成15年2月21日に「中等症」、平成15年4月4日に「重症」[顆粒球数200/ $\mu$ L]、同年4月11日には「最重症」[顆粒球数200/ $\mu$ L未検]と進行しました。これは原病が増悪したために、重症度が急激に進行したものと考えられます。

上記のように本件の患者においてはサンディミュンの効果発現には時間がかかるため①、もし平成15年2月21日にサンディミュンの投与が開始されたとしても、「最重症」への進行は不可避だったと推測されます。この点、白杆憲祐鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3の上記引用部分も、サンディミュンを再投与した場合においても直ちに効果発現せず、再生不良性貧血が進行したと思われること、根拠として、平成10年6月のサンディミュンの増量の際に、6月12日にサンディミ

yunを増殖したにもかかわらず、血小板数がさらに減少し（6月12日の血小板3.1万/ $\mu$ Lに対し、7月10日に2.2万/ $\mu$ L、7月24日に1.8万/ $\mu$ L）、このため、同年7月24日には「やや重症」から「重症」に進行した可能性がある旨を指摘しています①。さらに、白杆葱枯鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3の上記引用部分分は、平成10年6月のサンディミュンの増殖の際には6~7ヶ月で「やや重症」から「中等症」に改善しているものの、本件では、本件の患者の再生不良性貧血は平成15年4月11日には「やや重症」よりも重い「最重症」まで進行していることから、仮にサンディミュンの再投与を行なったとしても、平成10年6月のサンディミュンの増殖の際と同様に再投与後6~7ヶ月で「中等症」まで改善した可能性は少ない旨を指摘しています②。実際、白杆葱枯鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3の上記引用部分も挙げるように、平成15年10月14日に至るまで再生不良性貧血の重症度は「最重症」から改善していません③。これは再生不良性貧血が増殖しサンディミュンに治療抵抗性になったためと解釈されます。

本件では、患者さんは感染症が原因で亡くなっています。感染症の原因は再生不良性貧血の重症度が「最重症」へ進行し、顆粒球数が低下したためです。平成15年4月4日以前は、再生不良性貧血の「最重症」の診断基準である顆粒球数の著しい低下（顆粒球数200/ $\mu$ L未満）を認めたことはなく、経過中に重症感染症を発症したことはありません。従って、本件の患者の死因となった感染症は、再生不良性貧血が最重症に進行し、顆粒球数が低下したことによるものといえます。

以上より、患者さんが亡くなった主な原因は、原病である再生不良性貧血が増悪し、最重症に進行して顆粒球数が低下したことによる感染症にあるものといえます。

従って、上述のように、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を開始した場合でも、サンディミュンの効果発現には時間がかかるため、「最重症」への進行は防ぐことはできず、再生不良性貧血が最重症まで進行した場合には、再投与後6~7ヶ月でこれが改善した可能性は少ないものといえます。

以上のとおり、白杆葱枯鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3の鑑定事項における引用部分は、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行っても、再生不良性貧血の病状の改善が得られる可能性は極めて低く、平成15年10月14日時点で生存していた可能性は低いとの趣旨と理解されるものといえます。

2. 白杆葱枯鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3の、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行った場合に本件患者が同年10月14日時点で生存していた可能性の程度に関する、

「平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行なっても、同年10月14日時点では生存していた可能性はあるけれども再生不良性貧血の病状が改善する可能性があったかどうかには疑問があるということです。なお、病状の改善がみられなかったとすると同年10月14日時点で生存していた可能性は、具体的に89~50%以下です。」

との鑑定意見は、どのように理解すべきものでしょうか。

#### (結論)

白杆葱枯鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3の上記記載は、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行っても、同年10月14日時点で生存していた可能性は「89~50%」ではなく、「60%以下」に過ぎないとの趣旨と理解されるものである。

#### (理由)

白杆葱枯鑑定人は平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3で、「・・・同年10月14日時点で生存していた可能性は、具体的には89~50%以下です」と文獻的考察を述べています。再発性または治療抵抗性の「最重症」再生不良性貧血に対する、サンディミュンの単独療法の生存期間を示した論文は少ないのですが、白杆葱枯鑑定人が根拠として2つの文獻を紹介いたしました。一つは、米国立衛生研究所(NIH)からの報告(Clinical Infectious Disease, 2011年)で、二つ目は、ヨーロッパのグループ(EBMCT)からの報告(British Journal of Haematology, 1988年)です。

1) 米国立衛生研究所(NIH)からの報告(Clinical Infectious Disease 2011; 52: 726-735)

この論文は、未治療の「重症」再生不良性貧血の患者（顆粒球数500/ $\mu$ L未満）に原則ATG（抗胸腺細胞グロブリン）を用いた免疫抑制療法の治療成績を後方視的に解析したものです。2002年11月~2008年4月の期間治療を受けた場合、「重症」再生不良性貧血の6ヶ月生存率は89%でした。白杆葱枯鑑定人が示した「89~50%以下」の

89%はここから出てきた数字と思われる。しかし、この数字を根拠に「本件の6ヶ月生存率が89%であった」と当てはめることはできません。その理由は、①この論文は未治療の再生不良性貧血の患者を対象としており、本件の治療抵抗性再発患者とは異なること（この論文の対象である未治療の再生不良性貧血の患者の中には、予後良好である初回免疫抑制療法反応例が多数含まれており、他方、本件の患者は治療抵抗性再発患者であると共に、平成10年にも減量を試みた後に増量を行っている、いわばサンディミュンの再々投与の患者であり、この論文では、本件と出して6ヶ月生存率が大幅に高くなっているものと思われず）、②論文では原則ATGを使用していますが本件はサンディミュンの単独療法であったこと（現在では重症の再生不良性貧血に対する免疫抑制療法としては、サンディミュンの単独療法よりもATGとサンディミュンの併用療法が有効であることが示されており、この論文の対象である再生不良性貧血の患者は原則ATGを使用していることから、この論文では、サンディミュンの単独療法である本件よりも6ヶ月生存率が高くなっているものと思われず）、③論文は「重症」再生不良性貧血の患者[顆粒球数500/ $\mu$ L未測]を対象にしていますが本件は「最重症」再生不良性貧血[顆粒球数200/ $\mu$ L未測]であることです（この論文では、本件のような最重症の再生不良性貧血患者[顆粒球数200/ $\mu$ L未測]のみならず、最重症と比して予後良好の重症の再生不良性貧血の患者[顆粒球数200/ $\mu$ L以上500/ $\mu$ L未測]をも対象としており、本件と比してこの論文では、6ヶ月生存率が高くなっているものと思われず）。つまり6ヶ月生存率が89%であったこの論文の対象患者は、本件の患者とは全く背景が異なります（上記のように予後良好である初回免疫抑制療法反応例が多数含まれている点、原則ATGを使用している点、最重症と比して予後良好の重症の再生不良性貧血の患者[顆粒球数200/ $\mu$ L以上500/ $\mu$ L未測]をも対象としている点）。実際白杆葱祐鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3も「最重症の生存率はそれよりも不良であると考えられます」と記載しています。またこの論文のTable 5に示されているように、治療抵抗性で「最重症」再生不良性貧血[顆粒球数200/ $\mu$ L未測]の場合、1年以内の死亡率は統計学的有意差をもって高くなる(オッズ比7.818)と述べています。

よって、この論文から「本件の6ヶ月生存率は89%であった」とすることはできません。

2) ヨーロッパのグループ(BEAMT)からの報告(British Journal of Haematology 1988;

70: 177-182)

この論文はヨーロッパのグループからの報告で、「重症」再生不良性貧血に対する骨

髄移植と免疫抑制療法の治療成績を後方視的に比較したものです。[顆粒球数200/ $\mu$ L未測]の「最重症」再生不良性貧血に対する、免疫抑制療法と骨髄移植の生存曲線がFigure 5に示されており、21~50歳の「最重症」再生不良性貧血の6ヶ月生存率は50~60%程度でした。白杆葱祐鑑定人が示した「89~50%以下」の50%はここから出てきた数字です。しかし本件の6ヶ月生存率は50%よりさらに低いと推察できます。その理由は、①この論文の患者は免疫抑制療法を初回投与例で、本件と異なり治療抵抗性ではなかったこと、②この論文の免疫抑制療法はサンディミュンの単独療法ではなく抗リンパ球グロブリン(ALG)を併用していたこと、③高年齢は生存率のリスク因子の一つですがこの論文の患者は本件の患者より全例年齢が低かったこと（高年齢となれば合併症が出現する頻度が高くなり、21歳~50歳を対象とするこの論文では、51歳の本件の患者よりも6ヶ月生存率が高くなっているものと思われず）などです。

白杆葱祐鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3も、「21~50歳の重症の例の6ヶ月生存率は50~60%程度であり、51歳の生存率はそれよりも不良であると考えられます」と結んでいます。

以上より、白杆葱祐鑑定人が示した「・・・同年10月14日時点で生存していた可能性は、具体的に89~50%以下です」は、NIHの報告から89%以下、ヨーロッパの報告から50%以下を合わせて、「89~50%以下です」と述べています。しかしNIHの論文では「最重症」再生不良性貧血[顆粒球数200/ $\mu$ L未測]の場合、1年以内の死亡率は統計学的有意差をもって高くなる(オッズ比7.818)と記載しており、「89~50%以下です」という表現は本件には当てはまりません。

私としては、白杆葱祐鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3の鑑定意見の内容に鑑みれば、その結論は、「同年10月14日時点で生存していた可能性は、具体的に50%以下です」との表現の方が適切と考えます。

従って、白杆葱祐鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の8の鑑定事項における引用部分は、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行っていても、同年10月14日時点で生存していた可能性は「89~50%」ではなく、「50%以下」に過ぎないとの趣旨と理解されるものといえます。

じるものと言わざるを得ません。仮にそのような判決が出されれば、医療実務を理解していない特異な判例として、日本血液学会等の学会において大きな議論及び検討の対象とならざるを得ないものと思えます。

以 上

3. 本件において、仮に、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行わなかった点について医師の過失（注意義務違反）があるものとし、同過失と平成15年10月14日の死亡との因果関係の存在を前提とした損害賠償を認容する判決が下されたとした場合、かかる判決は医学界にどの程度の影響を及ぼし、今後の医学界及び臨床実務にどのような効果を生じることが想定されるか、ご教示下さい。

#### (意見)

本件は、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行わなかったために亡くなったのか、再生不良性貧血の病気の悪化のために亡くなったのかが問題となります。

「1. 白井憲祐鑑定人の平成26年6月28日付補充鑑定書第2の3の、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行った場合の再生不良性貧血の病状の改善の可能性に関する、鑑定意見について」で述べたとおり、平成15年2月21日にサンディミュンの投与が開始されていたとしても、「最重症」への進行は不可避でした。結局は再生不良性貧血が増悪しサンディミュンに治療抵抗性になったため、「最重症」は改善せず、感染症のため死亡されたと考えます。つまり死亡の主因は病気の悪化のためです。今回、平成15年2月21日にサンディミュンの再投与を行わなかった点について医師の過失（注意義務違反）があるものとし、同過失と平成15年10月14日の死亡との因果関係の存在を前提とした損害賠償を認容する判決が下されたとした場合、医療現場はとてども痛手すると思えます。原病の悪化で亡くなった事例に対して、医療の過失が問われる前例となってしまう可能性はあります。

そもそも、再生不良性貧血は症例数も少なく、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の対象とされた学会等において臨床調査を通じた治療法の研究が続けられてきたものであり、本件で問題となっている平成15年2月当時においては、これに対する治療指針も確立していない状況でした。再生不良性貧血のような難病の担当医は、このように治療指針も確立していない中で、患者のために最善を尽くすべく、日々、様々な研究成果や自身の経験を踏まえて最大限の努力を尽くしているものです。

このような治療指針の確立していない難病に対する医師の診療行為について、鑑定の鑑定意見と考え方が異なるとして医師の過失を認定し、また、死亡が原病の悪化によるものである点を無視して結果との因果関係を認めるのであれば、今後難病の治療に当たる担当医への萎縮効果を生じ、医学界及び臨床実務に対して大きな影響を生

仙台高等裁判所 平成28年2月26日判決言渡  
平成27年(ホ)第28号 損害賠償請求控訴事件  
(原審：山形地方裁判所平成21年(ワ)第586号)

判 決

控訴人 P 1  
控訴人 P 2  
控訴人 P 3  
上記3名訴訟代理人弁護士 佐藤欣哉  
同 田中 暁  
同 土田文子  
被控訴人 [ ] P 4  
同代表者 [ ] 古澤 茂堂  
同訴訟代理人弁護士 内藤 和哉  
同 小野寺弘行  
同 野寺弘行 P 5 外2名  
同指定代理人

主 文

- 1 原判決を次のとおり変更する。
  - (1) 被控訴人は、控訴人P1に対し、1265万円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
  - (2) 被控訴人は、控訴人P2に対し、550万円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
  - (3) 被控訴人は、控訴人P3に対し、550万円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
  - (4) 控訴人らのその余の請求をいずれも棄却する。
- 2 訴訟費用は、第1、2審を通じてこれを2分し、その1を被控訴人の負担とし、その余を控訴人らの負担とする。
- 3 この判決は、第1項(1)ないし(3)に限り、仮に執行することができ

事実及び理由

- 第1 控訴の趣旨
- 1 原判決を取り消す。
- 2 被控訴人は、控訴人P1（以下「控訴人P1」という。）に対し、244万6807円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 3 被控訴人は、控訴人P2（以下「控訴人P2」という。）に対し、113万8403円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで

年5分の割合による金員を支払え。

- 4 被控訴人は、控訴人P3（以下「控訴人P3」という。）に対し、113万8403円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

第2 事実の概要

1 本件の事実の概要（事実の骨子、前提事実、争点及びこれに関する当事者の主張）は、後記2のとおり、当審における当事者の補充主張を付加するほかは、原判決の当該欄（「事実及び理由」欄の第2）に記載のとおりであるから、これを引用する。原審は、控訴人らの請求をいずれも棄却し、これに不服の控訴人らが控訴した。

2 当審における当事者の補充主張

(1) 平成15年2月21日時点でのサンディコミュニティ再投与義務について

(控訴人らの主張)

平成15年2月21日時点では、再生不良性貧血の重症度分類で軽症から中等症に進行しており、亡P6の再生不良性貧血の再発は明らかである。この時点で、再発に対する治療方針として、サンディコミュニティ再投与を再投与すれば、中等症に進行していたのであるから、直ちにサンディコミュニティ再投与する義務がある。この時点で、再発に対する治療方針として、サンディコミュニティと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植を考えたのであれば、重症に至るまで経過観察することもあり得るが、その場合には1週間、遅くとも2週間後には再度の診察を行わなければならない。しかし、P7医師は、同日時点における症状に対する判断を誤り、亡P6の再生不良性貧血が再発したとは判断せず、本件投薬中止計画の一環であるボンゾールの減量を実施し、6週間後の来院を指示している。同日の時点で再発に対する治療方針としてサンディコミュニティと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植を考えた経過観察としたのではないことは明らかである。

被控訴人病院の医師は、再生不良性貧血が再発した場合の対応として、サンディコミュニティの再投与のみを挙げており、その治療方針であれば、P7医師には同日の時点で亡P6には再生不良性貧血が再発したと判断してサンディコミュニティの再投与を行う義務があったのにこれを怠った注意義務違反がある。

(被控訴人の主張)

ア 平成15年2月当時においては、再生不良性貧血の治療指針は確立されておらず、サンディコミュニティ後の再生不良性貧血の悪化に対してサンディコミュニティ再投与を行うべき時期に関する基準を示した文献等は全く存在しなかった。サンディコミュニティ再投与を考えたのであれば、同月21日の時点でサンディコミュニティ再投与を行うべきであったとする本件鑑定意見は、平成15年当時の再生不良性貧血の初期治療における標準的な治療法を基にした鑑定人の考察であり、法的義務とはいえない。

亡P6のサンディコミュニティ再投与期間が8年以上もの長期間にわたり、再投与を行うと腎機能障害を発症する可能性が極めて高かったから、血球数の低下

が輸血を必要としないレベルで安定した状態を維持したまま落ち着くか否かを見極めるため更に経過観察を続けたことは、鑑定人の意見とは異なっていたとしても、被控訴人病院の医師の過失であるとはいえない。

イ 亡P6の再生不良性貧血の再発時の治療方針として、被控訴人病院において、サンディイミューン再投与のほか、サンディイミューンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植を考えていた。したがって、平成15年2月21日の時点で直ちにサンディイミューンを再投与すべき義務があったとはいえない。

(2) サンディイミューン再投与義務違反と亡P6の死亡との因果関係について(控訴人らの主張)

サンディイミューン投与による治療効果が発現するまでにはある程度の期間を要するが、発病から治療までの期間が短ければ短いほど寛解率は高く、治療が遅れることで治療効果は下がるのであるから、亡P6の再生不良性貧血の状態が未だ中等症の域に止まっていた平成15年2月21日の時点でサンディイミューン再投与を行っていたら、その後、亡P6の再生不良性貧血の状態が最重症まで進行しなかった可能性は十分にある。亡P6が死亡したのは同年10月14日であり、直接の死因は肺炎であるが、同年2月21日の時点でサンディイミューン再投与を行っていれば、その効果により血球が増加して肺炎という感染症の発症が避けられ、同年10月14日の時点で亡P6が生存していた高度の蓋然性がある。よって、同年2月21日のサンディイミューン再投与義務違反と同年10月14日の亡P6の死亡との間には相当因果関係がある。

(被控訴人の主張)

平成15年2月21日にサンディイミューン再投与を行っていたとしても、その効果の発現にはある程度の期間を要する。亡P6の再生不良性貧血の状態が最重症へ進行したのは、亡P6の再生不良性貧血の状態自体が悪化していたからである。同日にサンディイミューン再投与を行っていたとしても病状が改善する可能性は低く最重症への進行は不可避であり、同年10月14日の時点で亡P6が生存していた可能性は50%よりはるかに低いというべきであり、同年2月21日にサンディイミューン再投与をしなかったことと同年10月14日の亡P6の死亡との間に相当因果関係はない。

第3 当裁判所の判断

1 争点に対する判断をするに当たり、その前提とすべき事実関係及び医学的知見(証拠及び弁論の全趣旨により認められるもの)は、次のとおり原判決を訂正するほかは、原判決の当該欄(「事実及び理由」欄の第3の1の(1)及び(2))に記載のとおりであるから、これを引用する。

(原判決の訂正)

(1) 原判決29頁19行目の末尾の次に「本件治療当時、免疫抑制療法は、造血幹細胞移植に比べると治療リスクが低いという利点がある反面、造血機能の回復がしばしば不完全で治療後再発の可能性も高いという短所があることが知られていた(乙B3の7頁)」を加える。

(2) 原判決30頁3行目から13行目までを、次のとおり改める。

「本件治療当時のものではないが、平成17年の医学的知見として、輸血を要しない場合でも早期に治療した方がQOLや生命予後が良いというエビデンスはなく、薬剤服用による副作用出現のリスクなども踏まえ、薬剤投与については慎重に決めるべきとするもの(乙B3別紙資料2・53、54頁)、患者が取えて治療を希望しない場合には、やや重症となるまで無治療で経過を見てもよいとするもの(乙B3別紙資料7・36頁)、軽症や中等症の中には、汎血球減少があっても全く進行しない例や自然に回復する例もあるとするもの(乙B3別紙資料7・42頁)がある一方、平成22年度に改訂された再生不良性貧血の診療の参照ガイド(乙B7)では、実際に何らかの明らかな誘因が除かれないう限り、血球減少が自然に回復することは稀であり、長期間の血球減少期を経て輸血依存性となった患者が免疫抑制療法によって改善する可能性は非常に低い、一般に自己免疫疾患では発病から治療までの期間が短ければ短いほど寛解率が高いことが知られているとされ、患者が取えて治療を希望しない場合には、やや重症となるまで無治療で経過を見てもよいとする知見も維持されている一方で、その場合、免疫抑制療法の治療が遅れることにより治療効果が下がる可能性があることを説明する必要があるとされている(乙B7・頁番号17、18)。」

(3) 原判決32頁19行目及び37頁1行目の各「血栓性微小血管障害」をいずれも「血栓性微小血管障害」と改め、同33頁6行目の「血栓性微小血管障害」を「血栓性微小血管障害(頻度0.1%未満)」と改める。

2 サンディイミューン再投与義務違反の有無について

(1) 平成15年当時のサンディイミューン投与に関する医療水準について

この点については、次のとおり原判決を訂正するほかは、原判決の当該欄(「事実及び理由」欄の第3の2の(1))に記載のとおりであるから、これを引用する。

(原判決の訂正)

原判決37頁4行目の「可及的速やかに」から同頁11行目の末尾までを、次のとおり改める。

「その減量・中止が可能かどうかを見極めるため、患者の血液の状態を観察しながら段階的にサンディイミューンの減量を行い、最終的に投与の中止を試みるこ

とが当時の医療水準として認められていたものと認められる。もともと、サンディイミューンの減量は中止による再発例は、サンディイミューン依存性再生不良性貧血の可能性が考えられるので、サンディイミューンの再投与を一定期間(12週間程度)行い、再投与が有効な場合には投与を継続することも認められていたと認められる。」

(2) 平成15年11月10日時点でのサンディイミューン再投与義務の有無について

ア 亡P6が平成6年7月に再生不良性貧血と診断されて以降、亡P6に対しては、治療を行う方針が選択され、年齢的に骨髄移植は危険であるため、輸

血のほか、サンディミュン、ブレドニゾロン、ボンゾール及びエリスロポエチンの投与による免疫抑制療法が行われていた。

亡P6に対し、平成6年7月の入院時から50mg/日のサンディミュン投与を開始したが、サンディミュンの投与はその後も継続され、平成8年7月5日にはヘモグロビン濃度の減少を受け、100mg/日に増量されて平成9年末まで同量が投与されていた。

平成10年1月には、当時の担当医であったP8医師の判断により、100mg/日投与されていたサンディミュンを50mg/日に減量する試みがされたが、同年6月12日、血球数（主としてヘモグロビンと血小板を指標とする。）の減少（ヘモグロビンにつき減量開始時の12.9g/dlから8.7g/dlに、血小板につき減量開始時の12万2000/ $\mu$ lから3万1000/ $\mu$ lに）を受けて従前量の100mg/日に戻され、同年7月10日には赤血球輸血を要する状態になり、同年8月7日には200mg/日に増量され、同年11月には輸血を要しない状態に回復したものの、サンディミュンに関しては、結局、従前の倍量である200mg/日の投与が継続された。

しかし、その後、ヘモグロビン及び血小板の数値は徐々に改善し、血小板については平成11年12月24日以降、P9医師が担当医となった平成13年6月まで一貫して10万/ $\mu$ lを超える値で推移していた。P9医師は、亡P6の全身状態が良好で血球数も安定していたことから、同年9月、順次投薬の減量・中止を試みる方針を立て、同年11月からブレドニゾロンの減量を開始したが、それから8か月以上経過した平成14年7月26日までの間、亡P6の血球数が安定していたことから、同日、本件投薬中止計画を立てた。

前記のとおり、本件投薬中止計画では、当時、もともと低い水準にあったヘモグロビン濃度の値に注意しながら、まず、ヘモグロビン濃度が8.5g/dl以上であることを目安にブレドニゾロンの投与を中止し、ヘモグロビン濃度が8.0g/dl以上であることを目安にサンディミュンの投与量を4週間ごとに50mg/日ずつ減量し、中止を目指し、その後ボンゾールの減量をゆっくりに行うというものであった。

同年8月からP9医師の後任となったP7医師は、本件投薬中止計画に従ってブレドニゾロンの投薬を中止した後、同年9月20日からサンディミュンの減量を開始し、予定どおり4週間ごとに50mg/日ずつ減量したが、投薬中止に至った同年12月13日の段階まで、減量開始時に比して血球数の減少は見られなかった。しかし、投薬中止後の平成15年1月10日の検査では、ヘモグロビンが11.1g/dlから10.5g/dlにわずかに減少したほか、血小板が15万1000/ $\mu$ lから9万7000/ $\mu$ lにわずかに減少したことが示された。

控訴人らは、血小板の顕著な減少が見られた平成15年1月10日の時点で、被控訴人病院の医師にはサンディミュンの再投与を行う義務があったと

主張する。

確かに、亡P6がサンディミュン依存性再生不良性貧血であることは、平成10年のサンディミュン減量の試みの中で既に明らかになっていたこと、血小板の寿命は10日程度と比較的短く、亡P6の造血機能の低下の有無を判断する指標としてはヘモグロビン濃度よりも適切であるところ、平成14年中の1年間の血小板の変動幅が12万7000から17万3000/ $\mu$ lであったのが、前回から今回の間に15万1000/ $\mu$ lから9万7000/ $\mu$ lに低下していることでその振幅から逸脱していること、P9医師が本件投薬中止計画においてヘモグロビン濃度の値を目安にすることとした趣旨は、同計画を立てた当時の亡P6の血球数のうち最も低い水準にあったのがヘモグロビン濃度であり、血小板の値は比較的高水準で推移していたからであつたこと（証人P9 22頁）に照らせば、結果論としては、同日の血小板の数値低下についてはより慎重に検討すべきであり、今回の検査時期を早めるなどの措置をとることが相当であつたといふことができる（甲B2ないし5、枝番を含む）。

しかしながら、同日の血液数値は、ヘモグロビン濃度が10.5g/dl、血球数は、赤血球が381万/ $\mu$ l、白血球が3200/ $\mu$ l（うち好中球が1780/ $\mu$ l）であり、血小板の数値自体は厚労省研究班の再生不良性貧血の診断基準である10万/ $\mu$ lをわずかに下回る程度に止まっていたことと、本件投薬中止計画に基づくサンディミュン減量・中止後、血球数の顕著な減少数値が出たのは初めてであり、この傾向が継続するの一次的なものかを最終的に判断するには更に経過を観察することが必要とも考えられること、この時点で亡P6に目立った身体状態の変化はなく、特段不調を訴えることもなかったことに照らすと、同日の時点で直ちにサンディミュンの再投与をすべきであつた（すなわち本件投薬中止計画を断念すべきであつた）とまではいえない。本件鑑定においても、この時点で、血小板の低下度合いが従前の振幅から逸脱しており、再生不良性貧血の診断基準の血小板の指標を下回っている点から、再生不良性貧血の再発とは考えられるものの、上記指標からわずかに下回っているから断定はできず、再発疑いの状態であり、経過観察を続けて、これまでも同じ間隔があるいは早期に診療を行って確認することが適切であつたといえるが、サンディミュンを再投与しなければならぬとはいえない、との見解が示されている。

ウ この点につき、控訴人らは、この時点で網状赤血球の数値を検査すべきであり、これを実施していれば造血幹細胞の機能が低下していることが判明し、サンディミュン再投与に至らずとも主張する。

確かに、網状赤血球が再生不良性貧血の重症度を判定する指標の一つで、サンディミュンによる免疫抑制療法の効果を判断する上で最も信頼できるマーカーであることは前記認定のとおりであり、本件鑑定においても、以前から網状赤血球の数値を定期的に検査していれば、当該時点での網状赤血球の数値との比較をして、推移の振幅から逸脱していれば再生不良性貧血の再発

と断定して治療方針を変更する機会があった可能性があると指摘している。しかしながら、現に、亡P6について網状赤血球の数値を定期的に検査していたという事実はないところ、平成14年当時において、再生不良性貧血の患者に対して網状赤血球の数値を定期的に検査することが標準的な医療水準であったと認めない以上、この時点で直ちに網状赤血球の数値を定期的に検査して認めない以上、この時点で直ちに網状赤血球の数値を検査してはいれば、サンディイミュン再投与の必要性を判断することができたと認められる。本件鑑定においても、この時点で白血球数、好中球数、ヘモグロビン濃度及び血小板数のほかに網状赤血球の数値を検査することは必須ではなかったと指摘されている。以上のおお、同日の時点で網状赤血球の数値を検査しなければならぬ法的義務があったとは認められないし、検査していればサンディイミュン再投与に至ったということもできないから、控訴人の主張は採用できない。

エ 以上によると、平成15年1月10日の時点で、被控訴人病院の医師にサンディイミュン再投与を行う法的義務があったということではなく、控訴人の主張は採用できない。

(3) 平成15年2月21日時点でのサンディイミュン再投与義務の有無について

ア 平成15年2月21日の時点における亡P6の血液検査の結果は、ヘモグロビン濃度が $10.3\text{g/dl}$ 、血球数は、赤血球が $339\text{万}/\mu\text{l}$ 、白血球が $1940/\mu\text{l}$ （うち好中球が $870/\mu\text{l}$ ）、血小板が $2万9000/\mu\text{l}$ であり、診断基準によると中等症に当たると、前回の同年1月10日の検査結果と比較すると、ヘモグロビン濃度は殆ど変化がなかったものの、血球数は、赤血球、白血球及び血小板ともに軒並み低下し、特に血小板においては、前回検査時に既に見られていた顕著な減少傾向が更に著しく進んだ異様な数値であることが明らかである。そして、前記のとおり、亡P6がサンディイミュン依存性再生不良性貧血であったこと、サンディイミュン依存性再生不良性貧血の患者に対してサンディイミュンの減量・中止を行った場合には減量・中止の数日から数か月後に急激に血球数が低下することがあるため注意が必要であるとの医学的知見があることや免疫抑制療法は造血機能の回復がしばしば不完全で治療後再発の可能性が高いという短所が知られていたこととに照らせば、亡P6が当日の診察時に取立てて身体の不調を訴えることなく、身体状態の著変が認められなかったとしても、被控訴人病院では亡P6の再生不良性貧血の状態の推移につき、当初から主としてヘモグロビンと血小板の変化の推移を見守ってきたのであるから、平成6年7月以降の診療経過からして亡P6の血小板の数値の顕著な減少から、再生不良性貧血が再発したことはもはや疑いの余地なく明らかであったということもできる。血小板の数値が急激に悪化している推移からすると病状の急速な悪化が推定されるから、本件投薬中止計画についてはこれを断念して治療の再開を決定すべきであったというべきである（本件鑑定の意見も同旨であり、上記の当日の血

液数値は基準値との比較において中等症であったというにすぎず、重症あるいは最重症に進展する可能性を考慮することが適当であったとしている。P9医師は、輸血を必要としない血球数の数値であるヘモグロビン $7\text{g/dl}$ 、血小板 $5000/\mu\text{l}$ まで落ちなければ治療の再開の必要はなかったと供述（証人P9 13頁）し、乙B3にもその旨記載するが、上記鑑定意見に照らして採用することができない。）。

イ サンディイミュン投与中止後の再発の治療方針としては、〔1〕サンディイミュンの投与の再開、〔2〕サンディイミュンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法、〔3〕骨髄移植が考えられるところ、〔1〕を考えるのであれば、平成15年2月21日の時点で再投与すべきであり、〔2〕を考えるのであれば、その準備をしつつ血液状態が重症になるまで経過観察をすることも妥当であるが、その場合には、1週間後、遅くとも2週間後には再度診察を行う必要があるものとも認められる（本件鑑定（補充鑑定事項2）には、「平成15年2月21日時点の診察のみをとらえていえば、再投与しなればならなかったとまではいえないものの、再投与してもよかつたと考えられます。』との表現があるが、続いて「同日の時点では再発は明らかであり、『1〕とサンディイミュン再開を考えるのであれば、既に中等症になっており、2月21日の時点で再投与すべきだったと考えられます。』と記載されているのであるから、本件鑑定は上記認定に沿うものである。）。なお、後記のとおり、〔3〕の場合も、同日の時点における措置としては、経過観察となると考えられる（本件鑑定）。

そこで、本件における同日のP7医師の措置を検討する。前記のとおり、P7医師は、ヘモグロビン濃度が $10.3\text{g/dl}$ であることを確認した上で、ボンゾールを4錠2回の隔日服用から2錠2回の隔日服用へと減量し、次回の診察日を4月2日（6週間）後の同年4月4日と指定した。この措置は、サンディイミュンの投与中止後、ヘモグロビン濃度 $8.0\text{g/dl}$ 以上を目標としてボンゾールの減量をゆくり行おうとしていた本件投薬中止計画をそのまま予定どおりに続行したものと認められる。すなわち、P7医師は、平成14年8月から亡P6の担当医となるに当たってP9医師から本件投薬中止計画を引き継ぎ、P9医師の方針に従ってヘモグロビン濃度に着目して本件投薬中止計画における血小板数値の減少についての検討（過去1年間の振幅の範囲との比較検討等）が足りず（乙A1のカルテの記載をみても、平成14年9月20日のサンディイミュン減量開始から平成15年2月21日までの間に、毎回、ヘモグロビン濃度の数値と「OK」という記載がされているのに、血小板の数値等血液検査の結果数値については報告書の添付があるだけで何れも検査結果の記載がない。）、同日の時点で血液検査数値から既に明らかになっていた亡P6の再生不良性貧血の再発を見落とした（同日の血球数が基準値との対比で中等症であったというにすぎず、亡P6のこれまでの診療経過からすると血小板の数値は、高い状態が維持できていたのにその数値の低

下が急であるなど再発は明らかで、重症あるいは最重症に進展する可能性を考慮すべきであったのに、今回の診療日までの間隔を6週間とするなど、その考慮を怠った。)結果、本件投薬中止計画を断念して治療再開の方針を決定することができなかったと認めるのが相当である。

この点、P7医師は、同日における亡P6の白血球数は、血小板を含め、輸血を必要とするレベルまでにはまだ余裕があったことから、白血球数の低下が輸血を必要とするレベルで安定した状態を維持したまま落ち着くかどうかを見極めるためサングレンの投与中止を維持したまま経過観察を行うこととしたと陳述・供述しているが(乙A5、証人P7 11頁)、前記のとおり、亡P6の再生不良性貧血がサングレン依存性であり、亡P6の白血球数の減少はサングレン投与の減量・中止をした直後であることや、平成15年1月10日の段階で既に見られたそれまでの数値との対比で血小板の顕著な減少傾向と同年2月21日の血小板の数値が更に急激に低下したこと等を総合考慮すれば、同日の時点で、亡P6の白血球数の減少が輸血を必要としないレベルで安定した状態を維持したまま落ち着く可能性があるとみること医学的知見として合理性があるとは認められない(甲B2の1, 4, 5の1, 本件鑑定)。

ウ 被控訴人は、亡P6の再生不良性貧血の再発時の治療方針として、被控訴人病院においても、サングレン再投与のほか、サングレンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植を考えていたと主張している。

しかしながら、前記のとおり、平成15年2月21日の時点において、主治医であるP7医師は、再発を見落としてボンゾールを減量するなど本件投薬中止計画を履行していたのであって、少なくとも、同日の時点において同医師がサングレンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植の可能性を視野において同日の亡P6に対する措置を決定したとは認められない。同日の時点でサングレンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植を考えていたためにサングレン再投与をせずに経過観察したのであれば、次回の診察日を42日(6週間)後とするのは明らかに間隔が開きすぎているし、同年4月4日の検査で更に検査数値が悪化(血小板の数値は5000/μlであり、P7医師が証言している輸血基準に達している。)し、亡P6自身もあざが出やすくなり疲れやすくなったなどと訴えた時点で、輸血やサングレンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植について検討していないけれども自然であるが、同日は直ちにサングレン再投与を行うだけで、サングレンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植について検討したり、亡P6にそれらの治療方法について説明した形跡はなく、これらの方法を検討した形跡があるのは同年4月30日の入院後(乙A2・2～3頁、同年5月22日のカルテに記載あり。)であり、その段階でも、結論としてはサングレン継続で様子を見たとされていること(同5頁)に照らし、同年2月21日の時点でP7医師がサングレンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法や骨髄移植を考えていたために、サングレンの再投

与をせずに経過観察したのではないことは明らかである。

エ 以上のとおり、平成15年2月21日の時点では、亡P6の再生不良性貧血の再発が明らかになり、再発後の治療方針としては、〔1〕サングレンの投与の再開、〔2〕サングレンと抗胸腺細胞グロブリンの併用療法、〔3〕骨髄移植が考えられ、〔1〕を考えるのであれば、平成15年2月21日の時点で直ちに再投与すべきであり、〔2〕を考えるのであれば、その準備をしつつ血液状態が重症になるまで経過観察をすることも妥当であり、その場合には、1週間後、遅くとも2週間後には再度診察を行う必要があると認められるところ(〔3〕骨髄移植は入院を要するから、やはり同日の時点では経過観察となると考えられる。本件鑑定)、被控訴人病院の医師において、同日の時点で上記〔2〕や〔3〕の治療方針は考えられていなかったというべきである。にもかかわらず、P7医師は、同日の時点における血中検査数値の十分な検討を怠った結果、再発の事実を見落として本件投薬中止計画を履行し、亡P6に対してサングレン再投与を行うことを怠ったのであるから、P7医師にはサングレン再投与義務違反の過失がある。

3 平成15年2月21日時点でのサングレン再投与義務違反と亡P6の死亡との間の因果関係について

(1) 前記のとおり、平成15年2月21日の時点において、亡P6には、サングレン依存性再生不良性貧血のサングレン投薬中止後の再発がみられ、その血液状態は、診断基準にいう中等症に位置付けられるが、基準値との対比で中等症であったというにすぎず、これまでの診療経過の推移を考慮すれば重症あるいは最重症に進展する可能性を考慮することが適当な状態であったと認められる(現に亡P6は同年4月4日には重症、同年11月1日には最重症に病状が急激に進行している。)このように亡P6の状態を前提に、同日におけるサングレン再投与義務違反と同年10月14日の亡P6の死亡との間に相当因果関係が認められるか否かにつき検討する。

(2) 亡P6に対しては、平成15年4月4日にサングレン200mg/日の投与が再開されたが、白血球数の数値は減少を続け、赤血球輸血やG-CSF投与、血小板輸血などが行われたものの、病状の改善がまま同年10月14日に死亡した。本件鑑定において、平成15年2月21日の時点で亡P6にサングレンの再投与を行っていたとしても、同年10月14日時点で生存していた可能性はあるけれども再生不良性貧血の病状が改善する可能性があったかどうかには疑問があり、病状の改善がみられなかったとすると、同年10月14日に生存していた可能性は、具体的には89～50%以下であるとの意見が述べられている。その理由として、米国立衛生研究所に入院した重症再生不良性貧血の症例の年代別の生存率の報告によると、2002年11月から2008年4月の免疫抑制療法不適応の例の6か月生存率は89%、1988年のヨーロッパの

中等症への改善までは上記の6、7か月の期間を要したとしても、サンディエミューン投与の効果が一切生じていなかったということにはならぬ。平成15年2月21日から死亡P6が死亡するまでは約8か月の期間があったのであるから、クレアチニンが高値を示したことでもサンディエミューンの投与量において減量を余儀なくされるなど平成10年の増悪の際より厳しい条件下にあったとしても、同日の時点でサンディエミューンを再投与し、その後の病状の推移に応じて併せて輸血等の治療を行うことによつて、その8か月の間に、中等症の程度にまで改善する可能性には疑問があつてその可能性は少なかつたとしても、血球数の悪化に歯止めがかつた可能性はあつたと考えられる。同日の時点から同年4月4日の重症の程度に至るまでには6週間あり、同年2月21日に再投与を開始していた場合のその後の病状の推移が、同年4月4日からサンディエミューンの再投与を行った結果である現実の病状の推移（感染症に罹患するまでに悪化した）と同様であつたと推認することには合理性はない（平成22年度の再生不良性貧血についての診察記録の改訂の責任者であるP10医師は、平成15年2月21日の時点でサンディエミューンの再投与を行つていれば、まだ間に合つたはずであるという意見を述べている。甲B2の1及び2、乙B7）。

むしろ、本件においては、平成15年2月21日の時点において、中等症の段階であつた死亡P6に対して治療が行われず、重症となつた同年4月4日の時点になつて治療が再開されたことに照らし、中等症の段階で治療を開始した場合と重症の段階で治療を開始した場合とを比較して、一般的にその予後に有意な差があることが認められれば、平成15年2月21日の時点におけるサンディエミューン不投与と死亡P6の同年10月14日の時点における死亡との間には、相当因果関係があると認めらるべきである。

(5) 前記のとおり、軽症、中等症の再生不良性貧血については、輸血を要しない場合でも早期に治療した方がQOLや生命予後がよいというエビデンスはないという医学的知見（乙B3別紙資料2）も存在しているが、初期治療に関する知見であつて、サンディエミューン依存性再生不良性貧血のサンディエミューン減量・中止後の再発の事例に関する知見ではない。サンディエミューンの減量は中止による再発例については、サンディエミューン依存性再生不良性貧血の可能性が考えられるので、サンディエミューンの再投与を一定期間（12週間程度）行い、再投与が有効な場合には投与を継続するという医学的知見（乙B3別紙資料5）がある。また、より最近（平成22年）の知見では、一般に自己免疫疾患では発病から治療までの期間が短ければ短いほど寛解率が高いことが知られておるとされ、初期治療における軽症、中等症の段階で患者が敢えて治療を希望しない場合には、やや重症となるまで無治療で経過を見てよいとする知見も維持されている一方で、その場合、免疫抑制療法の治療が遅れることによつて治療効果が下がる可能性があることを説明する必要があるとされていることも前記のとおりである（乙B7、相当因果関係の有無は客観的な問題であるから、前記知見が平

報告では21歳から50歳の最重症の例の6か月生存率は50～60%程度であり、51歳の生存率はそれよりも不良であると考えられることが挙げられている。

控訴人は、この鑑定意見を前提に、平成15年2月21日の時点でサンディエミューン再投与が行われていれば、同年10月14日の時点で死亡P6が生存していた高度の蓋然性があると主張し、被控訴人は、この鑑定意見を前提にしても生存可能性は50%以下なのであるから、そのような高度な蓋然性は認められないと反論し、乙B9にはこれに沿う記載がある。

(3) そこで検討するに、上記のとおり、本件鑑定は、平成15年2月21日の時点でサンディエミューンを再投与しても「病状の改善がみられなかった場合」の生存率を「89～50%以下」とする。そして、「病状が改善する可能性があつたかどうか疑問である」理由として、平成10年1月23日に開始されたサンディエミューンの減量は減量後「やや重症」に悪化した同年6月12日の時点で増量を開始したものの、その後、同年7月24日に重症であつた可能性があり、増量後に中等症になつており、平成10年の増悪時より翌年1月頃までの期間は約6～7か月と長期間を要していること、平成15年の増悪時には重症度は最重症になつており、平成10年の増悪時よりも重症度が増していたことから、平成10年の増悪時には減量前のサンディエミューンの量の2倍の用量を要していたが、平成15年の増悪時には同年6月にクレアチニン値の上昇によつて減量前よりも少ない量に減量を余儀なくされていることを挙げている。

しかしながら、本件鑑定は、その上で、死亡P6が「平成15年10月14日の時点では生存していた可能性」については「ある」とし、「再生不良性貧血の病状が改善する可能性」については「あつたかどうかは疑問がある」として表現を区別しているものであつて、平成15年2月21日の時点でサンディエミューンを再投与していても何の効果もなかつたという意見でないことは明らかである。結局、平成15年2月21日の時点でサンディエミューンを再投与していた死亡P6はその後どうなつていのかという仮定の問題に対し、具体的な経過を想定した医学的科学的立証はないが、将来の予測を含むものであり、直接、医学的科学的回答をすることは不可能であると考えられる。

(4) そこで法的因果関係の有無について検討する。死亡P6の再生不良性貧血に対してサンディエミューンは有効であつた。平成10年1月23日の一度目の減量から同年6月23日と同年8月7日に重症化に対応して増量したことで、サンディエミューンの効果により血球数が重症から中等症に改善して安定するに至つたが、それまでの間に6、7か月を要している。しかし、サンディエミューン増量後、輸血等の治療を併用したこと、重症化した可能性がある同年7月24日の約2週間後である同年8月7日頃から血球数はおむね増加傾向に転じているのであつて（原判決別紙1血球数の推移表）、

成22年の知見の知見であるとしても、これを前提とすることに何ら問題はな  
い。)

以上によると、中等症の段階で免疫抑制療法による治療を開始した場合  
と重症の段階で同治療を開始した場合とを比較すると、一般的にその予後  
に有意な差があるという医学的知見があるといえることができる。したがっ  
て、亡P6は、平成15年2月21日時点のサンディエゴ再投与義務違反  
の結果、再投与が行われていた場合と比較して再生不良性貧血の程度の  
悪化が進み、合併症である肺炎が直接の原因となっており、同年10月14日  
に死亡したのである。平成15年2月21日時点におけるサンディエ  
ゴ再投与と亡P6の同年10月14日時点における死亡との間には、  
相当因果関係があると認められる。

なお、前記のとおり、本件鑑定が、平成15年2月21日時点において  
サンディエゴ再投与を行っていたとしても「再生不良性貧血の病状  
が改善する可能性」については疑問があるとしているように、結局、亡P  
6が本件投薬中止計画以前の状態にまで回復したという可能性が高いとい  
う立証はないというべきであるが(前記のP10医師は、まだ間に合った  
はずであるとの意見を述べているが、亡P6が本件投薬中止計画以前の状  
態にまで回復したはずであると明言しているわけではない。)、平成15  
年2月21日時点のサンディエゴ再投与が行われていれば、平成15  
年8月7日の増量後に白血球数が回復(原判決別紙1)していることに  
照らし、亡P6が同年10月14日時点に感染症に罹患せず生存してい  
た高度の蓋然性があったと認めるのが相当であり、亡P6の再生不良性  
貧血の病状が改善する可能性について疑問があるとしても、そのことによ  
って、平成15年2月21日時点におけるサンディエゴ再投与と亡P  
6の同年10月14日時点における死亡との間に相当因果関係があると  
いう前記結論が左右されるものではないというべきである。

#### 4 説明義務違反について

この点についての判断は、原判決の当該欄(「事実及び理由」欄の第3の  
3)に記載のとおりであるから、これを引用する(ただし、原判決46頁2  
2行目の「投薬の中止を行うに当たって、」の次に「必ずしも」を加え、同  
頁23行目の括弧書きを削除する。)

#### 5 損害について

##### (1) 亡P6の入通院慰謝料について

控訴人らは、亡P6の再生不良性貧血が再発した結果、平成15年10  
月14日に死亡するまでの間、入通院を余儀なくされて甚大な精神的苦痛  
を受けたとして慰謝料210万円を請求している。しかしながら、亡P6  
の再生不良性貧血の再発は、平成15年2月21日時点のサンディエゴ  
再投与義務違反によって生じたのではなく、それ自体は医学的に不相当と  
はいえない本件投薬中止計画を行う中で結果的に生じたことであ  
る。そして、再発してしまつた以上、平成15年2月21日時点でサンデ

ィエゴ再投与を行っていたか否かにかかわらず、亡P6は再び入通院を  
伴う闘病生活に入らざるを得なかつたといえることができる。前記のとおり、  
平成15年2月21日時点でサンディエゴ再投与を行っていた場合、そ  
後の病状の推移は現実には同年10月14日の死亡に至るまでの推  
移と同じではなかつたといえるから、入通院に伴う精神的苦痛の程度が  
異なつていない可能性はあるが、反面、更に長期間の闘病生活が続いたと考  
えられるのであつて、その精神的苦痛の程度の差異を測ることはできない。  
よつて、入通院の精神的苦痛については、平成15年2月21日時点の  
サンディエゴ再投与義務違反との間に相当因果関係を認めることはでき  
ない。

##### (2) 亡P6の死亡慰謝料について

前記のとおり、亡P6は、平成15年2月21日時点のサンディエゴ  
再投与義務違反の結果、再投与が行われていた場合と比較して再生不良性  
貧血の程度の悪化が進み、合併症である肺炎が原因で同年10月14日に  
死亡したから、同日の死亡についての精神的苦痛に対する慰謝料請求が認  
容されるべきである。その額は、本件に現れた一切の事情を考慮し、20  
00万円をもって相当と認める。

##### (3) 亡P6の死亡による逸失利益について

前記3のとおり、平成15年2月21日時点で亡P6にサンディエ  
ゴ再投与が行われていれば、同年10月14日に亡P6が死亡することは  
なかつたと認めるのが相当であるが、その後、亡P6の再生不良性貧血の  
病状が改善する可能性があつたかどうかには疑問があり、本件証拠によ  
つても、その後の就労が可能であつたと認めるに足りない。よつて、平成  
15年2月21日時点におけるサンディエゴ再投与義務違反との間に  
相当因果関係のある逸失利益は、これを認めることができない。

##### (4) 控訴人P1が負担した葬儀費用について

弁論の趣旨によると、控訴人P1が亡P6の葬儀費用を負担している  
ことが認められるところ、相当因果関係のある葬儀費用として150万円  
を認める。

##### (5) 相続

前記(2)の亡P6の死亡慰謝料請求権については、亡P6の夫である控  
訴人P1がその2分の1、亡P6の子である控訴人P2及び同P3が各4  
分の1の割合で相続した。

##### ア 控訴人P1の損害額のまとめ

##### イ 控訴人P2及び同P3について

前記(2)の2分の1である1000万円及び前記(4)の150万円のほか、  
相当因果関係のある弁護士費用として115万円を認める。

##### ロ 控訴人P2及び同P3について

前記(2)の4分の1である各500万円のほか、相当因果関係のある弁  
士費用として各50万円を認める。

(7) 遅延損害金の始期について

控訴人らの被控訴人に対する本件損害賠償請求の意思表示が被控訴人に到達した平成20年12月30日（甲C3の1及び2）の翌日である同月31日とするのが相当である。

6 結論

以上のとおり、控訴人らの請求は、控訴人P1につき1265万円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで民法所定の年5分の割合による遅延損害金の支払を、控訴人P2及び同P3につき、各550万円及びこれに対する平成20年12月31日から支払済みまで民法所定の年5分の割合による各遅延損害金の支払を求める限度で理由があるからこれを認容し、その余の請求は理由がないから棄却するのが相当である。

よって、これと異なる原判決を変更することとし、主文のとおり判決する。

仙台高等裁判所第1民事部  
裁判長裁判官 小野洋一  
裁判官 潮見直之  
裁判官 網島公彦

# 判決速報

## 再生不良性貧血の患者の症状悪化を看過して、サンディミュンの投与再開が遅れて死亡させた事例

佐藤 欣哉・田中 暁・土田 文子 (山形県弁護士会)

山形地裁平成21年(ワ)第586号 平成26年12月18日判決  
仙台高裁平成27年(ホ)第28号 平成28年2月26日判決  
判決確定 平成28年7月12日 最高裁上告不受理決定

【患者】 死亡時51歳・女性

【医療機関】 公立病院・内科

### ■ 事案の概要

患者は1994年7月に再生不良性貧血の診断を受け、入院してサンディミュンの投与を受け、病状安定し、日常生活に戻った。サンディミュンの投与が継続され、一進一退があるも98年8月からは200mgに増量し、以降2002年7月まで継続。この時点で、その投与の漸減・中止の方針が決定され、50mgづつ減量され、同年12月からサンディミュンの投与は中止となった。ところが、2003年1月には「汎血球減少」の基準値を、ヘモグロビン、血小板、白血球のそれぞれ値が下回るようになり、同年2月の時点で、ヘモグロビン数が10.3(基準値11.0)、血小板数が2.9万(上同10万未満)、白血球数1.940(上同4000未満)と急激に減少し、中等症に至ったが、主治医は、経過観察するとして何らの対応もせず、次の診察日の4月にはヘモグロビン数が2.9、血小板が0.5万、白血球数が1.250まで減少し、重症あるいは最重症の程度となつて、ここでサンディミュンの再投与(200mg)、そして輸血を処方したが、症状は全く改善しないまま同年10月14日に死亡した。

### ■ 争点

①2002年7月にそれまで継続されてきたサンディミュンの投与を中止する決定をし、その実行をしたことに過失があったか否か。  
一病院側は、症状が安定している一方、サンディミュン投与継続による副作用の招来を防ぐための措置で正当と主張  
②2003年1月の汎血球の減少傾向からして、もしくは遅くとも2月の減少状況からして、ここでサンディミュンの再投与がなされるべきであったかどうか。  
一病院側は、この時点では未だ輸血を要する事象には至っていないので、経過観察とする判断は正当と主張

### ■ 訴訟の経過

一審の山形地裁では、当初、原告側は①の主張を争点の中心にしていたが、原告側と相談した専門医の意見もあってこれを撤回し、②の争点に絞って主張立証を展開した。裁判所による鑑定がなされた。その鑑定では、②について、2月の時点で再発は明らかであり、その治療としてサンディミュン再投与を要すべきであったとの意見であった。ところが山形地裁判決では、その再投与は「望ましか

たといえるが」「引き続き経過観察を行う選択が明らかに不当であるとはいえない」として、原告の請求を棄却した。

控訴審の仙台高裁では、新たな証拠調べをすることなく、一審判決の誤りを認め、前記鑑定意見に従って、原告らを勝訴させた。病院側は、上告受理申立をするも不受理となつて、この勝訴判決は確定した。

### ■ コメント

私たちは、山形地裁での勝訴を確信していたが、そうはならなかった。鑑定結果は、どう院中でも、病院側の過失を指摘していたが、判決では「望ましい」という指摘だとの判断であるというのだ。それにしても一審の過程

では、原告側に、原告の主張を裏付ける文献の提出を求め続け(私たちには無理難題の求めとしか思えなかった)、この問題の権威とも評価されるべき専門医の意見聴取の結果を提出しても、その意見を重視せず、ようやく、裁判所に鑑定を採用させても、その鑑定に対する判断は上記のとおりであった。

その点、仙台高裁の対応は評価できるものであった。第1回期日の後、裁判所は有観席償を前提とした和解勧告をしている。病院側が最終的に和解を拒否したことで、勝訴判決となった。今でもこの事件における山形地裁の対応には納得がいかない思いが残っている。(文責：佐藤 欣哉)

## 症例報告 その1

### 全身麻酔下での胃癌部分摘出手術の術後管理が不十分だったほか、突然呼吸停止となった際ににおける救急救命蘇生手技も不十分であったため患者が死亡した件につき、勝訴的和解が成立した事例

向 和典・黒木 健太 (鹿児島県弁護士会)

【患者】 80歳代・男性

【医療機関】 私立病院・消化器外科系

### ■ 事案の概要

患者は集団検診で胃癌の疑いが生じて平成26年7月に内視鏡検査で病期Ⅰa期の胃癌と判明し、胃の咽門部分切除手術を全身麻酔下で受けた。  
手術は外科医2名で担当し、順調に推移し、概ね予定時間内に終了、気管内挿管されたまま手術室から退室し、それから2時間余り経過後に自発呼吸と体動があるからとして抜管した。抜管した医師は手術に立ち会わなかつ

た若い当直医であった。

しかし抜管して約10分後に患者は突然に呼吸停止に陥り、その後心臓マッサージやボスミン、硫酸アトロピンの投与などを試みたが蘇生せず、再挿管を試み続けたが失敗の連続で、呼吸停止から約37分後に執刀医が病室に戻つてようやく再挿管に成功した。

けれどもその後も患者の意識も戻らない危殆状況が続き、病院は積極的救命手段を打たなかったため、家族はしびれを切らせ2日後に他の総合病院への転院を実現させるも、6日後に転院先病院で死亡したものの、患者の死亡診断書は、直接の死因は「低血



訴 状

平成 24 年 7 月 12 日

■地方裁判所 御中

損害賠償（医療過誤）請求事件  
訴訟物の価額 71,463,800 円  
貼用印紙 236,000 円

原告 近本 佐知子  
被告 近本 佐知子

第一 請求の趣旨

原告ら代理人 弁護士 中 光 弘 治  
原告ら代理人 弁護士 近 本 佐知子

- 1 被告らは、連帯して、原告■■■■■に対し、金 35,731,900 円及びこれに対する平成 23 年 7 月 31 日から支払済みまで年 5 分の割合による金員を支払え
  - 2 被告らは、連帯して、原告■■■■■に対し、金 35,731,900 円及びこれに対する平成 23 年 7 月 31 日から支払済みまで年 5 分の割合による金員を支払え
  - 3 訴訟費用は被告らの負担とする
- との判決並びに仮執行宣言を求めらる。

〒000-0000 ■■■県00市0000  
原 告 ■■■ ■■■ ■■■  
〒000-0000 ■■■県00市0000  
原 告 ■■■ ■■■ ■■■  
〒753-0048 山口県山口市駅通り 2-5-13

第二 請求の原因

未来ビル 中光法律事務所（送達先）

TEL 083-901-1080/FAX 083-901-1081

原告ら代理人弁護士 中 光 弘 治

〒755-0042 山口県宇部市松島町 18-10 太陽生命ビル 4 階

TEL 0836-35-3245/FAX 0836-35-3246

原告ら代理人弁護士 近 本 佐 知 子

〒000-0000 ■■■県00市0000

被 告 医療法人社団■■■■■

代表者理事長 ■■■ ■■■ ■■■

〒000-0000 ■■■県00市0000

被 告 ■■■ ■■■ ■■■

- (1) 原告■■■■■(以下、単に「原告■」)と原告■■■■■(以下、単に「原告■」)は、平成 21 年 3 月 26 日に婚姻し、平成 23 年 7 月 30 日 17 時 18 分、原告■■■■■は長男である■■■■■(以下単に「■■■■■」)を出産した(甲 A1 の 1, 甲 A7)。
- (2) 被告らは、住所地において■■■■■の名称で産婦人科を営む医療法人社団(甲 A1 の 2 を参照。以下、単に「被告医院」という。)とその代表者である医師(甲 A1 の 3 を参照。以下、単に「被告医師」という。)である。
- (3) ■■■■は、平成 23 年 7 月 31 日午前 9 時 7 分、■■■■■からの転送先である■■■■■大学医学部附属病院において、帽状腱膜下血腫を原因とする急性出血性ショックに基づき多臓器不全により、死亡した(甲 A2 死亡診断書、甲 A7 医療記録を参照)。

(4) 原告らは、■の父母であり、■■についての損害賠償請求権を相続した(甲 A1 の 1 戸籍謄本)。

## 2 事案の概要

本件は、被告医師が、出産のため被告医院に来院した原告■■に対し、事件当日(平成 23 年 7 月 30 日)の 14 時時点では子宮口全開大したばかりで分娩第 2 期の遷延が起きていなかったところ、被告医師の当日の東京出張(学会)の飛行機の時間を気にして、児頭の位置がいまだ高く吸引分娩と鉗子分娩の適応を全く欠いているにもかかわらず、吸引分娩と鉗子分娩を無理に実施したことにより、■■が吸引分娩・鉗子分娩による分娩外傷としての帽状腱膜下出血を起こし、搬送先である■■大学附属病院における同日 17 時 18 分出産時には■■は既に著明なアシドーシス及び高度の出血傾向を認め出血性ショック状態であり、治療に対する反応性がないまま出産翌日 9 時 7 分に死亡したという事件である。

■■の出血性ショックの原因が帽状腱膜下血腫であることは、病理解剖の結果、新生児の全血液量を超えた出血が認められたことから確定しており、死亡診断書にも「帽状腱膜下血腫を原因とする急性出血性ショックに基づく多臓器不全により、死亡」と報告されている。

3 ■■の死亡に至る事象経過については、別紙経過表記載のとおりである。

(1) 平成 23 年 7 月 30 日午前 4 時 45 分、原告■■は自然破水して被告医院に行った(甲 A3 被告カルテ・看護記録参照)。妊娠 38 週 1 日であった(甲 A4 診療情報提供書 甲 A7 医大カルテ)。

(2) 被告医師は、原告■■に対し同日午前 6 時 10 分オキシトシン投与を開始、7 時 20 分投与中止、8 時 45 分投与再開、9 時 55 分投与中止している(甲 A7 医大カルテ)。

※被告医師は、原告■■に対し硬膜外カテテールを挿入し、無痛分娩法を開始しているが、

この開始時刻は甲 A3 の被告カルテと甲 A7 医大カルテでは、一致していない。

(3) 同日 14 時、原告■■は子宮口全開大になる(甲 A3 の 2 看護記録、甲 A4 診療情報提供書)。

同日 14 時から 14 時 30 分の間、被告医師は、看護師に指示してクリステレル圧出法を行いながら原告■■に対して、吸引分娩を 2 回、鉗子分娩を 3 回実施したが、全く児頭位置は変わらなかった(甲 A3 の 2 看護記録は吸引分娩を 2 回、鉗子分娩を 3 回実施と記録)。

(4) 被告医師は、吸引分娩及び鉗子分娩によっても児頭位置変わらないため、回旋異常による分娩進行停止と判断した(甲 A3 の 1 被告カルテ)。被告医師は、被告医院においては人手不足で帝王切開術ができないため、■■大学医学部附属病院への母体搬送を依頼し、同日 15 時 8 分救急車要請 15 時 17 分、被告医院に搬送車が到着、同日 15 時 26 分搬送開始、15 時 28 分■■大学医学部附属病院に搬送車到着、15 時 29 分同病院に収容された(甲 A6 救急活動記録)。

(5) ■■大学医学部附属病院担当医は胎児心拍数陣痛図(CTG)における variability の減少を認めたが、診察の結果、児頭位置が station-3~high と高く、「吸引分娩の適応なし」と判断した(甲 A7 医大カルテ)。同日 15 時 40 分、血液型検査を実施し、同日 15 時 50 分、担当医は、輸血同意書、身体行動制限同意書、DVT パンプ、深部静脈血栓症の予防についての説明および同意書、緊急帝王切(胎児機能不全)説明と承諾書といった文書作成の手続きをとった(後に医大カルテ全体を提出予定であり、その全体のカルテの中で立証する予定である)。

担当医は、診察の結果、児頭位置が station-3~high と高く、「吸引分娩の適応なし」、また、児の体位が後方後頭位であることから「回旋異常による分娩停止」と判断し、緊急帝王切開の実施を決定した(甲 A7 医大カルテ)。

(6) 同日 16 時 50 分、原告■■は手術室入室し、同日 17 時、脊椎麻酔が開始され、同日 17 時 15 分に緊急帝王切開の手術が開始された。

(7) 同日 17 時 18 分、原告 ■■■ は、3226g の ■■■ を出産したが、■■■ は自発呼吸がなく、直ちに挿管呼吸管理が実施され、NICU 入室となった(甲 A7 医大の医療記録)。

(8) ■■■ は、出生時より著明なアシドーシス及び高度の出血傾向が認められ、出血性ショック状態を全く認めず、徐々に心拍数が低下し、平成 23 年 7 月 31 日 9 時 7 分、■■■ の死亡が確認された(甲 A7 医大の医療記録)。

4 死亡の機序(死亡の原因は何か)

(1) ■■■ の死因

剖検の施行の結果、帽状腱膜下血腫と診断された(甲 A8 病理解剖報告書)。血腫の最も厚い部分が約 1.5cm あったことから、新生児の全血液量を超えた出血があったものと認められ(甲 A8 病理解剖報告書)、死因は帽状腱膜下血腫を原因とする急性出血性ショックに基づく多臓器不全であった(甲 A2 死亡診断書)。

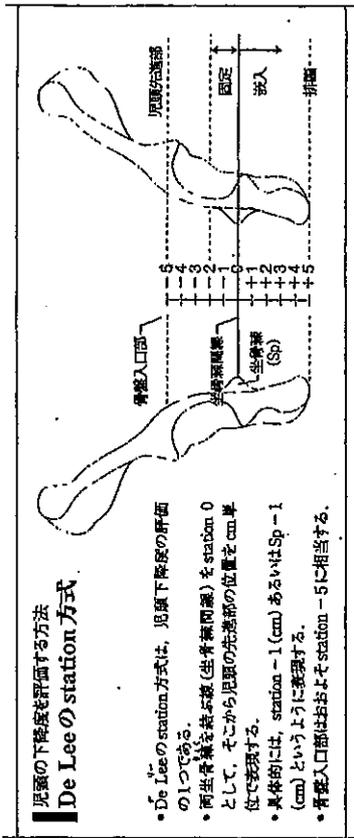
(2) ■■■ は、なぜ帽状腱膜下出血となったのか。■■■ の帽状腱膜下出血は、以下の理由から被告医師が実施した吸引分娩・鉗子分娩を原因としている。

① 吸引分娩・鉗子分娩を行うための必須条件は以下のとおりである。  
下記の条件のうち一つでも満たされない場合は、吸引・鉗子分娩を行ってはいならないとされているが、本件では■■■ 大学の診察で児頭位置が station-3~high と高く、児頭が鉗子適位・吸引適位(station+2以上)の要件をみたしていなかったことが認められる。

- ・母体が処置に耐えられること
- ・CPD(児頭骨盤不均衡)がないこと
- ・児頭が鉗子適位・吸引適位(station+2以上)であること

- ・子宮口全開大
- ・破水している(以上甲 B1 病気がみえる 299 頁、甲 B17 研修医のための必須知識 183 頁、187 頁)

〔図〕病気がみえる 202 頁



② 適応のない無理な吸引分娩・鉗子分娩が帽状腱膜下出血を引き起こすこと

適応のない無理な吸引分娩・鉗子分娩は、帽状腱膜下出血を引き起こす。適応のない無理な吸引分娩・鉗子分娩以外に、本件で■■■ の全血液量を越える出血を引き起こす要因となったものは存在しない。

(あ) 以下は適応のない無理な吸引分娩・鉗子分娩と帽状腱膜下出血との関係を認める文献等からの引用である。

(1) 帽状腱膜下血腫とは分娩損傷である。分娩時に加わった器械的外力によって胎児に生じた外傷性損傷である(甲 B1 病気がみえる 302 頁)。

(2) 「帽状腱膜は分厚い結合織で、水泳帽をかぶっているように頭部全体を覆っている。帽状腱膜と頭蓋骨骨膜の間にある血管が破綻し、出血すると帽状腱膜下のスペースに血液が貯留する。次の

解は産道を通るには自然に血は流れていく

図 1.2 を参照。帽状腱膜と骨膜の間にあるスペースには区切りが存在しないため、頭蓋全体に大丘に出血することが多く、輸血を必要とすることも多い。導出血管(硬膜、頭蓋骨、骨膜、帽状腱膜、頭皮を貫き、頭蓋内の硬膜静脈洞と頭皮の静脈を吻合している血管)が、頭皮が頭蓋骨から強く引っ張られることで破綻し、出血する(図 2)。「帽状腱膜下出血は潜在的に数時間で急速に大きくなる。」「帽状腱膜下出血と吸引分娩・鉗子分娩との関連を指摘する報告は多い。Kilani らは症例の 91.2%が Plauche らは 72.6%が吸引分娩か鉗子分娩であったとしている。」「特に何回か吸引を試みた後の分娩ではリスクが高いと考えられる。」「帽状腱膜下出血での死亡例は 2.7%~22.8%と報告によって差がある(甲 B2 号証 ペリネイタルケア 2006 vol.25 no.6 シミンレーション 1 分娩外傷 神奈川県子ども医療センター 新生児科 柴崎淳彦医師)」

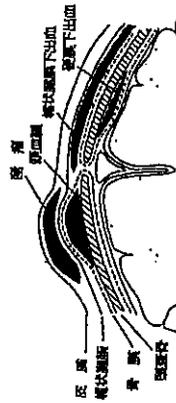


図1 新生児の頭蓋出血・硬膜外出血の部位 (文豪1より改訂) 皮膚から硬膜にかけて存在する粗線と出血部位の位置関係を示す。

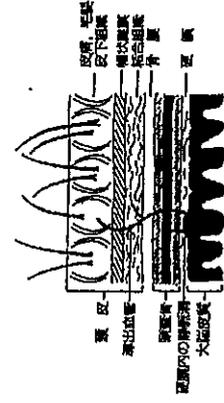


図2 硬膜の剥離 (文豪2より改訂) 硬膜が破綻し、硬膜下出血の原因に出血する。

[3] 「帽状腱膜下出血は、ほとんどの症例は吸引分娩に合併するもので、頭皮を縦方向にひっぱるために皮膚の中で最も脆い部分で

ある帽状腱膜下の結合組織が断裂し、その静脈から徐々に出血が起こる。思わぬ大出血となり重篤な症状に至って発見されることもまれではない(甲 B3 号証 新生児学入門 仁志田博司)」

[4] 「帽状腱膜下出血は、主に吸引分娩などで頭部に強い力がかかって生じる」(甲 B4 号証 Neonatal Care 2011 vol.24 no.4)

[5] 「帽状腱膜下出血は、吸引分娩で生じることが多い」(甲 B5 号証 小児科診療第 73 巻増刊号小児の治療指針 866 頁)」

[6] 「帽状腱膜下血腫は、吸引分娩に伴って発生することが多い。出血性ショックとなり死亡することもある。輸血とショックに対する治療が主体となる。」(甲 B6 号証 産婦誌 60 巻 7 号 )

[7] 「帽状腱膜下出血は、無理な吸引分娩や鉗子分娩例にみられる分娩外傷で、新生児の頭皮下にある帽状腱膜の下に出血をみるのである。出血は頭皮下全体に及ぶことがあり、出血死することもある。治療としては、出血に対する輸血、止血剤投与のほか有効なものもなく発症を防止するしかない。積極的な治療法がないので発症を防止するしか手がない。」(甲 B7 号証 周産期の母児管理 南山堂 835 頁)

すぐ帝王切開してあげよう  
766

[8] 「何故東大では鉗子分娩が主体になって吸引分娩を行っていないのか。鉗子を使うべき症例に吸引を乱用しては帽状腱膜下出血等の重篤な誤りを犯すことを徹底させるべきであると考えられるからである。問題となるのは児の頭部の局所的にかかる陰圧による帽状腱膜下出血の発生である。我国では昭和 39 年山内逸郎博士によって初めて報告されたもので、同氏の経験例のみで 20 年間に 100 例以上に及び、その頻度(還元すれば吸引技術と適応の甘さ、誤りの多さという点)に及ぶ、その頻度は無視することは出来ない。最も単純で容易にみえる吸引分娩術もその適応と誤った手技を用いる限り一転極めて危険なものである」(甲 B8 号証 東大産科教室教授坂元正一)。

娩を実施する場合は、児頭が嵌入(ステーション0)して十分下降していることが条件とされている。児頭嵌入は児頭がステーション0(坐骨棘の高さまで先進部が下降)に達した状態をさす。吸引分娩を行う場合には、児頭下降度(ステーション)を評価し、ステーション0以上で下降していることを確認後に行う。」としている。

[3] 甲 B7号証(周産期の母児管理 南山堂 287)では、「吸引分娩の適応で大切なことは、子宮口は10.0cm 開大(全開大)していること、経陰分娩が可能と考えられている頭位分娩であること(児頭はSp±0cm を軽くこえ、先進部は排髄の状態ぐらいいに達していること)の2点で、これは最低守られるべき条件である。無理な吸引分娩による新生児の分娩外傷では、新生児を死亡させることもあるので、注意したい。吸引分娩の手法は、吸引分娩で引いているときに児頭を回旋させてやろうと思って吸引カップをねじっても、決して回旋できるものではないので、そんな無理はしないほうがいい。ただ引いていると児頭は分娩の進行とともに自然にくるくるつと回旋してくることがほとんどである。無理に回旋させる必要はない。吸引分娩のカップが牽引中にはずれるのは、すべて引き方のまずさに原因がある。ゆっくり引きはじめ、同じ圧力を保っていることを守って、一方向に安定して引いていければ外れることはない。ぐいと急に力を入れたり、引く方向を急にかえるとははずれる。新生児の頭皮に対する外傷はこのカップがはずれるときに発生する。」としている。

[4] 「吸引分娩・クリステル圧出法を施行したことの適否」に関する甲 B11号証(岩下光利杏林大学医学部産婦人科教授の平成15年7月8日付岐阜地裁における鑑定書では、「吸引分娩の要約は、①原則として子宮口が全開であること②破水していること③児頭骨盤不均衡がないこと④先進部が児頭で少なくとも骨盤頸部まで下降していること⑤著しい反屈位がないこと⑥母体の膀胱・直腸が

(い) 適応のない無理な吸引分娩・鉗子分娩が帽状腱膜下出血を引き起こす機序は何か。無理な吸引分娩・鉗子分娩とはどのようなものか。  
[1] 児頭の位置が高いものが無理な吸引分娩・鉗子分娩となる。

甲 B9号証(標準産科婦人科学 2011.5.第4版 518頁)は、「鉗子分娩は、挿入法、牽引の方向などひとつ間違えると児あるいは母体に大きな損傷を与え、児頭が高くなり、児頭が急激に困難となる。高さによって、牽引を開始する児頭の高さでおおまかに分類されている。「高位鉗子術 Sp±0 以上に児頭が高いもの、母児ともに危険が高いので最近では行われない」、吸引分娩の要約は、児頭が吸引分娩可能な高さまで降りていることなどであり、児頭がどの高さであれ、抽出可能なことは術者の技術にもよるが、児頭の最大周囲が骨盤入口を通過しつつある高さが一応の限界である。それより高い位置の場合に吸引分娩を行うのは母体にも胎児にも危険が高くて帝王切開の適応である」としている。

※甲 B10号証 標準産科婦人科学 391頁では、「De Lee による児頭下降の表現法では、station±0を越えたと児頭最大径は骨盤入口部を通過し(嵌入)CPDは否定される。」とされている。

※嵌入(はまりこむこと)

※甲 B1号証(胎位がみえる 202頁)では station と Sp の関係は「両坐骨棘を結ぶ線(坐骨棘間線)を station±0 として、そこから児頭の先進部の位置を cm 単位で表現する。station-1 と Sp-1(cm)の表現は同じ意味である。

※坐骨棘が Sp なので、坐骨棘間線を 0 とする。」と説明している。

[2] 吸引分娩・鉗子分娩が可能ない児頭の位置について、インターネットで公開されている産婦人科診療ガイドライン産科編 2008 年及び 2011 年では「吸引・鉗子分娩の適応と要約、および、施行時の注意事項」の中で定められている。すなわち吸引分娩・鉗子分

空虚なこと、などがあげられている。鉗子分娩の要約もほぼ同じである。鉗子分娩の胎児側要約のなかには鉗子適位、すなわち station + 2 以下に児頭が下降していることが求められている。吸引分娩と鉗子分娩の要約はほぼ同一であるので、吸引分娩でも児頭が station + 2 以下に児頭が下降していなければならぬことになる。吸引分娩直前の内診所見の児頭 station + 1 からの吸引分娩は、高い位置からの吸引となるため、吸引カップの脱落等、失敗に終わる可能性が高く、本件でも失敗に終わっている。吸引分娩が失敗に終わる可能性が予見されたから、たとえ施行まで時間がかかっても帝王切開を選択するべきであった。」としている。

[5] 甲 B12 号証福岡大学医学部産婦人科教室助教授金岡毅の平成 6 年 1 月 15 日付け広島地裁における鑑定書によれば、「吸引分娩の適応で大切なことは、①子宮口 10cm 開大(全開大)していること②経膈分娩が可能と考えられている頭位分娩であること(児頭は Sp ± 0cm を軽くこえ、先進部は非腫の状態に達していること)の 2 点で、これは最低守られるべき条件である。「無理な吸引分娩による新生児の分娩損傷では新生児を死亡させることもあるので、注意」であり、「新生児への最大の分娩外傷は帽状腱膜下出血である」「帽状腱膜下出血は、無理な吸引分娩や鉗子分娩例にみられる分娩外傷で、新生児の頭皮下にある帽状腱膜の下に出血をみるので、出血は頭皮全体におよぶこともあり、出血死することもある。治療としては出血に対して輸血、止血剤の投与のほか有効なものはない、発症を予防するしかない」「なぜ吸引分娩にこのような頭血腫をみるか、その機序は、「吸引分娩の吸盤の中に陰圧で吸い込まれているのは、頭皮すなわち皮膚と皮下組織と帽状腱膜である。したがって、帽状腱膜は頭蓋骨膜との結合がゆるいので、ある程度以内ならずれただけですむが、その限界をこえたと帽状腱膜は頭蓋骨膜からははがれてしまう。すなわち組織が断裂してはがれ、両

者の間に出血し、腱膜下頭出血を生ずる。(結合組織とその中に存在する血管が断裂して出血する) さらに吸引分娩の吸盤はベレベレのような形状をしており、そのうちには児頭頭皮を吸い込むのであるから、頭皮はキノコ状になり、ベレベレにはまり込んで抜けない。そこへ牽引をかけるのであるから、吸盤の縁、すなわちベレベレのゴムのはいつている部分に相当する箇所では、頭皮は吸引されていくところを牽引を受けることになり、さらに組織の断裂をきたしやすくなる」「吸引カップの脱落を起すことによつてかえつて帽状腱膜下出血の発生を促す。帽状腱膜下出血が一旦発生すれば新生児に重篤な出血性ショック症状が発生し、それに対する特別な治療法もなく、無理な吸引分娩を実施しないという予防法が唯一の治療法である。本件では、児頭が非腫よりもさらに高い位置にあり、児頭の回旋異常(後方後頭位)が存在したのであるから、最初から吸引分娩で胎児娩出する適応はなかった。児頭は非腫状態になかったから、はじめからクリステリス圧出法を行う適応はなく、むしろ母児に損傷が起こる危険性があったと判断できる。」としている。

(う) 後医である ■ 大学附属病院の診断

[1] 児頭位置が station - 3 ~ high と高く、「吸引分娩の適応なし」と診察していて、急速分娩術としては、児頭の位置が高いため経膈分娩(吸引分娩・鉗子分娩)の適応を否定している。

児頭の位置は時間の経過とともに下がることがあり、位置が戻る、すなわち上がることはありえないから、14 時過ぎの児頭の位置は station - 3 ~ high と高かったことが認められる。(甲 A7 号証 医大カルテ)

[2] 大の担当医は、■ の診察結果についてカルテ中に「鉗子分娩の影響と思われる帽状腱膜下血腫の可能性が考えられたが出血の程度は明らかではなかった」と記録しており、後医において被告医

師の行った急速遂娩術の施行と帽状腱膜下血腫との因果関係を肯定的に評価している(甲 A7 号証医大カルテ)。

(3) 本件は遷延といえず、急速遂娩術を直ちにとる必要はなかった。後方頭位と分かっただけでも特機が第一選択であり、吸引分娩・鉗子分娩を選択することはこの点からも誤っていた。

① 分娩第 2 期の遷延分娩は、子宮頸管が全開大した後、初産婦で 2 時間以上、経産婦で 1 時間以上児が娩出されない場合、第 2 期の遷延分娩と診断する。硬膜外麻酔による無痛分娩時には分娩第 2 期が 20~30 分延長するので、初産婦で 3 時間以上、経産婦で 2 時間以上児が娩出されない場合、第 2 期の遷延分娩と診断する。回旋異常は、第 2 回旋の異常として後方後頭位は全分娩中の 5% に認め、約 90% はその後、正常に回旋し前方後頭位となる。硬膜外麻酔の使用では、分娩第 1 期、第 2 期ともその時間が延長し、回旋異常、オキシトシン使用、鉗子分娩・吸引分娩の頻度は増加するが、帝王切開率は増加しないとされる。 (甲 B13 号証 周産期管理 220)

② 甲 B17 号証研修医のための必須知識 118 頁では、回旋異常の場合の処置としては「破水後、・・児頭が下降せず同じ位置で 1 時間以上経過したら、骨盤エックス腺撮影を行い、CPD でないことを確認しつつ診察所見と対比して回旋異常の種類と下降度を判定する。撮影後でも同じような所見であれば、急速遂娩の準備に入る。分娩停止が 2 時間以上持続して、児頭の最大周囲径が骨盤入口部や頸部上部にあれば帝王切開する。・・」としている。

③ 本件は、分娩第 2 期の遷延は、14 時が子宮口全開大であるから、14 時~14 時 30 分では遷延はあり得ない。母体合併症もなく、  
■ の胎児心拍数陣痛図も正常であった。よって、これらの点からは吸引分娩・鉗子分娩の適応は認められない。

(4) 本件は、吸引分娩・鉗子分娩とクリステレル圧出法を施行しているが、そもそも併用すること自体も誤っていた。

① 甲 B14 号証平成 8 年 3 月 22 日付けの鑑定人我妻亮産婦人科医師の名古屋地裁における鑑定書によれば、「クリステレル胎児圧出法は児頭が骨盤底部(産道内の低位の位置)または出口部に達し、娩出直前の状態でもう一息で娩出される可能性が高いが母体が疲れて上手にいきめないような場合(微弱陣痛)に、短期間だけ陣痛発作に併せて腹部を圧迫して娩出を助ける手技である。外部からの人工的な圧力によって胎盤の付着部を圧迫したり、子宮・胎盤を流れる血液量を減少させる恐れがあるから繰り返しておこなうべきではなく、明らかに胎児には有害である。しかし数分以内に胎児を娩出させることができる場合には、それによって得られる利益のほうが胎児に対する害を上回ることになるので、実施するものである。したがって本法を施行すれば数分以内に娩出させ得ると判断した場合でなければ気軽に実施してはならない」「本件では、子宮口全開大の時点で第 2 回旋の異常である後方後頭位であることが認められている。回旋異常の為に児頭下降に対する抵抗が増しているのに、腹部を圧迫すれば胎児に対して圧迫により有害な結果をもたらすことになり、選第一過性徐脈の増悪もそのためと考えられる。結果的に数分以内の娩出は不可能であったことは、実施前の判断が誤っている」「吸引分娩を選択したのが誤りだったというべきである。急速遂娩術として帝王切開(非経産婦)と吸引分娩・鉗子分娩(経産婦)のどちららを選択するかの判断には、分娩経過中の児頭の骨盤腔内における高さ(位置)の正確な診断が不可欠である。吸引分娩開始時における児頭の位置は診療録に記載がなく、「子宮口が全開大し児頭が骨盤腔内に下降し、低位に達しており(station+2 以下)、数回の吸引分娩によって娩出が可能と判断される場合には吸引分娩を選択しても良い。特に本件では後方後頭位という回旋異常があったから

90 度傾いていて、  
分娩が正常 → 正常  
傾きが正常 → 正常  
(後方後頭位)  
回旋異常  
↓  
時期

児頭が低ければ吸引分娩を選択することは誤りではない。しかし本件では子宮口が全開したのは午前0時であり、胎児娩出術が行われたのは0時20分頃で、このような短時間内に児頭が低在まで下降することは初産婦では考えられないことである。

帝王切開をどの時点ですべきかは、初めから子宮収縮剤を投与しなにか投与しても投与量を注意深く調節していれば、帝王切開術は全く不要であった可能性がある。児頭は高く後方後頭位という回旋異常を伴っており、経陰的に吸引分娩・鉗子分娩で娩出させることは、胎児へのストレスを更に増大させるは明らかであった。」としている。

② 甲 B12 号証金岡敷福岡大学医学部助教授の平成6年1月15日付け広島地裁における鑑定書によれば、「クリステレル胎児圧出法は、児頭が非産の状態でのみ施行するべきで、それ以前に施行すると子宮破裂や胎盤早期剥離の原因になりうる。クリステレル胎児圧出法は「児娩出を介助する目的で、排膈から娩出に至る間の陣痛発作時に、他の介助者をして子宮底の部分骨盤軸に添った方向に、手掌、手拳、あるいは前腕をもって圧迫する方法をいい、子宮破裂や早剥の原因になりえるので慎重に行うべきである」とされている。吸引分娩の施行によって胎児、特に児頭に傷害が起こる危険性が高く、クリステレル圧出法を併用して頻回の吸引分娩を施行してもなお児頭は排膈にいたるまでに下降しなかったことから、少なくとも児頭の最大通過面は母体骨盤狭部以上に存在していたことは確かである。本件では、直ちに帝王切開に移行すべきであった。児頭が排膈よりもさらに高い位置にあり、児頭の回旋異常(後方後頭位)が存在したのであるから、最初から吸引分娩で胎児娩出する適応はなかった。児頭は排膈状態になかったから、はじめからクリステレル圧出法を行う適応はなく、むしろ母児に損傷が起こる危険性があったと判断できる。」としている。

③ 甲 B15 号証新女性医学体系 26 異常分娩 132 頁

「後方後頭位の分娩経過は、前方後頭位となる型が最も頻度が高く全体の70%を占める。治療は、後方後頭位の多くは分娩経過中に自然整復されるので、待機的治療を第一選択とする。母児に異常がなければ、初産婦では少なくとも2時間、経産婦でも1時間は経過観察し、自然な逆回旋を期待する。微弱陣痛には陣痛促進薬を投与し、それでも分娩に至らなければ外科的治療を行う」としている。

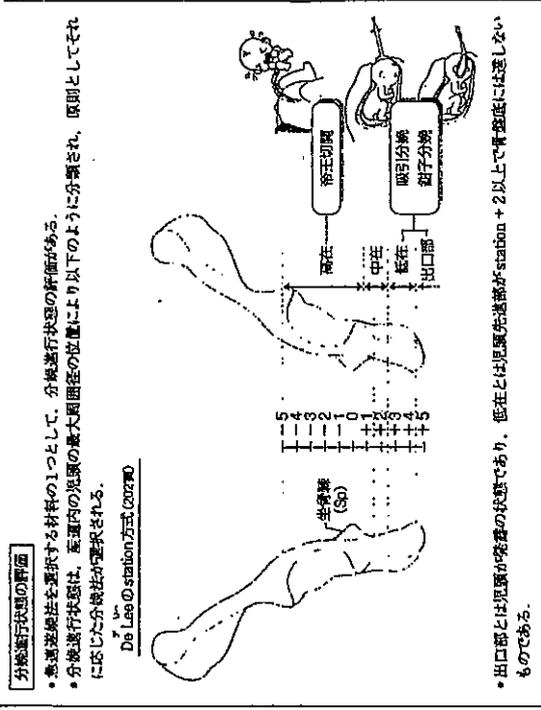
④ 甲 B16 号証函説産婦人科 VIIIV [産科治療] 胎児仮死一安全な分娩管理をめざして 132 頁によれば、「分娩経過中に一時的に後方後頭位になる頻度は比較的高いが、最終的に後方後頭位で娩出される頻度は1%以下とされる。また最近では後方後頭位の診断がついた時点で早めに希切の方針となる場合が多く、さらに頻度は低下している。・・・分娩進行が大幅に遅れ、最終的に後方後頭位と診断された場合には希切も考慮する。吸引分娩は牽引力が充分でないため、後方後頭位の分娩には適さない。」としている。

## 5 被告らの責任

### (1) 被告医師の過失

① 被告医師は、甲 A.3 の 1 被告カルテに児頭高いと記載して■の児頭の位置が高いことを認識し、吸引分娩・鉗子分娩の適応を欠いていることを知りながら、児頭位置が station-3~high と高い位置の■(甲 A7 医大カルテ)に対し、無理で危険な吸引分娩・鉗子分娩を実施したことであり、児頭の高いことを認識していたのであるから輯状腔膜下出血が起こることを認識・認容していたといわれても仕方ない危険な行為である。胎児は、刑法 199 条の人と扱われたいが、本件吸引分娩・鉗子分娩は胎児に対する殺害行為に匹敵すると言難されても仕方がない。本件吸引分娩・鉗子分娩の動機も東京出張の飛行機の時間(被告医師の説明では 14 時 30 分)を気にしての

〔甲 A1-298 頁図〕



ことである。14時に子宮口全開大して直ちに吸引分娩・鉗子分娩施行しても児頭の位置が直ちに下がっているはずがなく、本件でも児頭の位置が高すぎて吸引分娩・鉗子分娩は失敗している。被告医師は、14時30分に間に合うよう、分娩第2期が遷延していないにもかかわらず、無謀で無理な吸引分娩・鉗子分娩の施行を開始したものであるから、単に過失というにとどまらず頓挫状態下出血の起こることを認識・認容する故意に限りなく近い。

(ア) 吸引分娩・鉗子分娩の適応の条件

吸引分娩・鉗子分娩は、分娩経過中(分娩第2期(子宮口全開大以降))に、母児に危険が生じ、自然の分娩の進行を待っている遅すぎるため、分娩経過を短縮させ直ちに児を娩出させる目的で行う急速遂娩法の一つである(甲 A1-298 頁)。急速遂娩法としては、吸引分娩・鉗子分娩の他に帝王切開がある。分娩進行状態の評価に応じて急速遂娩法を選択する。

よって、吸引分娩・鉗子分娩の適応の条件は、分娩経過中(分娩第2期(子宮口全開大以降))に、母児に危険が生じ、自然の分娩の進行を待っている遅すぎることが必要である(甲 A1.甲 A17)。

(イ) 分娩進行状態は、産道内の児頭の最大周囲径の位置により以下のように分類され、原則としてそれに応じた分娩法が選択される。

- (ウ) 吸引分娩・鉗子分娩の適応(甲 B17 研修医の必須知識)
  - 母体適応 分娩第2期の遷延・停止 母体合併症
  - 胎児適応 胎児機能不全(胎児ジストレス)、分娩第2期の遷延・停止(回旋異常)

(エ) 本件では、14時子宮口全開大であり、14時時点では分娩第2期の遷延とまではいえない。胎児機能不全(胎児ジストレス)も認められない。胎児の状態の異常をうかがわせる所見はなく、急速遂娩法の適応は14時時点ではなかった。

※被告医師が急速遂娩法を選択した理由は、当日学会で東京出張を予定しており、飛行機便の都合という医療外の理由からである。

(オ) 被告医師が■の後方後頭位を認識したのは吸引分娩・鉗子分娩を経た後のことであるが、仮に後方後頭位であることが分

かかって第2回旋異常と診断したとしても、待機が第一選択である。そして待機して後方後頭位が前方後頭位に自然整復せず第2期分娩遅延と判断されれば、児頭の位置の高い本件では帝王切開だけが唯一の選択肢となる。

(カ) 本件における必須条件の欠如

■ 大学医学部附属病院の担当医は、同病院での診察により、「児頭下降がなく(分娩進行状態の評価方法の一つである De Lee の station 方式によれば, station-3~high 程度), 吸引分娩の適応なし」と判断した(必要条件の欠如)。

被告医師は、14時に甲 A3号証1の被告カルテに「児頭高い」と記述しているが、同カルテには station の数値は記載がない。分娩経過における児頭の位置は、一旦下降してから再度上昇する経過をたどることはない。■ 大学医学部附属病院において児頭の高さが station-3~high と診断されている事実(甲 A7 医大カルテ)からは、被告医師の 14 時時点における児頭の高さは吸引分娩・鉗子分娩の必須条件 station+2 以上、あるいは嵌入の条件をさえ満たしていないことは明らかである。

② 被告医師は、児頭の高さを数値で示しておらず、実際に内診したかも知れないといわなければならない。内診していれば数値として記載するはずだからである。

(2) 因果関係の存在

① ■ の死因  
剖検の施行の結果、死亡の原因は帽状腱膜下血腫と診断された(甲 8 病理解剖報告書)。血腫の最も厚い部分が約 1.5cm あったことから、新生児の全血液量を超えた出血があったものと認められ(甲 8 病理解剖報告書)、死因は帽状腱膜下血腫であった(甲 2 死亡診断書)。

② 被告医師が実施した吸引分娩との間の因果関係  
帽状腱膜下血腫は、本件の適応を欠く無理な吸引分娩・鉗子分娩が

引き起こしたことに間違いない。■ の死因である帽状腱膜下血腫は、被告医師の吸引分娩・鉗子分娩により、■ の頭部に器械的外力が加わったことで形成されたものであり、被告医師の上記行為と児の死亡との間には因果関係がある。

(3) 被告医師の責任

一般社団法人及び一般財団法人に関する法律第 78 条に基づき代表者である被告医師が職務を行うについて第三者に加えた損害を賠償する責任を負う。

6 損害

原告らは、■ の損害賠償請求権をすべて相続している。

(1) 死亡による逸失利益

平成 22 年賃金センサス男性の大学・大学院卒の平均賃金を基礎として、生活費控除を 30%、就労期間を 67 年間として、ライプニッツ方式により中間利息を控除して算定した。生活費控除率 30%は、赤本基準(幼児の場合)である。

$6,332,400 \text{ 円} \times (1 - 0.3) \times 7.549$ (就労可能年数の 0 歳のライプニッツ係数) $= 33,462,301$

1 円を切り捨てて 33,462,300 円とする。

(2) 死亡慰謝料 30,000,000 円

■ の、14 時子宮口全開大までの状態は胎児心拍数陣痛図(CTG)も良好で、分娩経過には特段異常は認められなかった。分娩第二期の後方頭位にしても、大部分(%)は自然整復することが各文献で言われており、よって後方後頭位の際は待機を第一選択し、遅延が認められれば帝王切開を選択していれば、■ は無事生まれることができた。ところが、被告医師が飛行機の時間を気にして、子宮口全開大した 14 時からステーション 3 以上で吸引分娩・鉗子分娩を行ったが、かかる処置が成功するはずもなく、吸引分娩 2 回、鉗子分娩 3 回やっても児

頭の位置が高いことから、案の定失敗している。

吸引分娩・鉗子分娩は、児頭の位置が高いほど急激に難しくなるものであるとされている。児頭位置がステーション3以上で嵌入していないで取行された本件吸引分娩・鉗子分娩は、単に過失というよりも、あまりに乱暴で胎児に対する殺害行為と評価されても仕方のない危険なものである。帽状腱膜下出血の結果については被告医師にはこれを認識認容する未必の故意があったと言われてもしかたがない。かかる吸引分娩・鉗子分娩により、帽状腱膜下出血を起され、出血性ショックに陥り死亡した■■に対する慰謝料は、3000万円を下ることはない。

(3) 入院雑費 1日 1500円×入院日数(1日) 平成23年7月30日  
～7月31日までの1日間) = 1,500円

(4) 葬儀費用 1,500,000円

以上 64,963,800円

(5) 弁護士費用 6,500,000円

以上(1)乃至(5)の合計 71,463,800円

7 よって、原告らは被告らに対し不法行為に基づき、金 71,463,800円の支払及びこれに対する■■死亡日である平成23年7月31日以降の民法所定の年5分の割合による遅延損害金の支払いを求める。

#### 証拠方法

証拠説明書のとおり

	添付書類
1	甲号証写し
2	代表者事項証明書 1通
3	訴訟委任状 4通

## 経 過 表

時間	経過(報告看護記録・カルテ・大カルテによる)	備考欄
平成29年7月30日 38週1日		
4:00	自然破水(大カルテ)(本人は3:50)	
4:45	産水にて来院(産水+)	
4:53	モニター装着 →4時53分からのCTG胎児心拍数陣痛図あり。	
6:00	ソルラクト500+マイセリン1g更新	※ソルラクトは輸液 マイセリン静注用1gは、抗菌薬で子宮内感染等の防止
6:10	オキシトシン(陣痛促進目的)0.5単位1A混注 14drop開始	※オキシトシン使用は、過強陣痛でなくとも胎児への酸素供給を減少させてシストレスを発生させるおそれが指摘されている。
6:30	過強気味にて10drop ↓	
6:55	過強気味にて6drop ↓	
7:20	陣痛過強にて単品へ	
7:30	子宮開口2cm	
8:15	子宮開口3cm	
8:45	2~4分半毎の陣痛にてオキシトシン入りに戻す。4drop~	
9:35	子宮開口7cm	
9:50	硬麻施行(2本)0.875%アナペイン	※アナペインは、硬膜外麻酔である。硬膜外麻酔は骨髄神経群の弛緩させるため原頭第2回硬膜嚢(後方後頭位)の硬膜高まりと報告されている。また分焼時間延長 遅延傾向 オキシトシン使用頻度、吸引分娩・鉗子分娩の硬膜高くなるなどされている。※硬膜外ブロック施行の適応については、初産婦で子宮口開大6cm、尿の赤血筋は骨髄内に散入してはならない。という文献がある。
9:55	過強陣痛にて単品に変更。FHR80~100代に ↓ 右側臥位で改善	
10:20	子宮開口7cm変わらず	
11:00	硬膜外カテーテル挿入し無痛分娩開始(大カルテ)	※9時50分の硬麻施行の記述との整合性の有無については不明である。
11:50	子宮口9cm KT37.9℃	
	ソルラクト単品にマイセリン1g混注	
12:30	子宮口9.5cm FHR146	
13:15	硬麻追加 KT38.2℃ 0.875%アナペイン	
14:00	子宮口全開 FHR ↓ ↓の為O <sub>2</sub> 5L	ここまででは、分娩経過は良好である。胎児心拍数陣痛図も異常は認められない。

時間	経過(被告看護記録・カルテ・大カルテによる)	備考欄
	<p>吸引2回施行(看護記録に明確に記載あり)</p>	<p>■この時刻で遷延といえるか、初産婦は子宮口開大後2時間以上経過して遷延と評価する。あるいは、2時間+αの産者もいる。■被告医師のカルテには、児頭の位置の記録は「児頭高い」としか記載なく、stationの数値がない。しかし児頭の位置が高いとは認識していた。■後方後頭位は、吸引分焼・鉗子分焼を施行して回旋異常を疑っている。担当医と看護師は吸引分焼・鉗子分焼以前には、わかっていない。看護記録でも、「吸引2回施行も下がらず、鉗子3回施行下からず2時30分回旋異常」としており、回旋異常を疑ったのは吸引分焼・鉗子分焼のあとである。■後方後頭位は、約90%は正常に自然登復して回旋するから、自然登復を待つため、待機を第一選択とするべきであった。また後方後頭位と診断した後も、児頭の位置高いので吸引分焼・鉗子分焼の適応はなく帝王切開の準備に入るべきであった。そして遷延と判断した時点で帝王切開を施行することになる。■無理な吸引分焼・鉗子分焼は分焼外傷を起すことから禁止されている。■児頭からの吸引は→膀胱→失敗し、失敗にも失敗したが当然である。回旋異常・児頭位置高いと下降への抵抗増すので吸引分焼・鉗子分焼の適応は皆無であったから、無理にやっても成功しない。■無理な施行は当日の東京(学会)出張のため飛行機便との関係が強い。■吸引分焼・鉗子分焼との因果関係は、帽状腱膜下出血症例の91.2%から72.6%の確率との報告がなされている。</p>
	鉗子3回施行(同上)	■同上。同じく鉗子分焼の適応は認められないので、待機を第一選択とするべきであった。後方後頭位による遷延と判断された時点では帝王切開が唯一の選択である。
	クリスアレル圧出法	■看護師二人で腹部圧迫している。児頭は排膿状態にないから、適応ない。母児に損傷を与える危険性あった。
14:30	回旋異常? 帝王切開決定→Opa出来ず	■14時子宮口全開大であり、待機的に自然登復を待ち、その間に帝王切開の準備に入るべきであった。吸引分焼・鉗子分焼をしないことが帽状腱膜下出血を招かない唯一の防止策であり、既にやってみてしまっただけでは、出血の結果を回避する方法はなかった。
15:28	大Hb輸送となる	15時08分救急覚知
大遷		
16:50	手術入室	
17:00	麻酔開始	緊急帝王切開術
17:18	児娩出。自発呼吸なし。挿管	出血性ショック状態であった。
平成23年7月31日		
9:07	死亡確認	FHR...胎児心拍数基線(FHR baseline)のこと。正常脈...110-160bpm 徐脈...<110bpm 頻脈...>160bpm

甲B号証

号証番号	標目 (原本・写しの別)	作成年月日 作成者	立証趣旨
1	病気がみえるVol.10 産科 第2版 写し	H23.7.31第2版 医療情報科学研究所	急速産婦の適応条件等
2	ペリネイタルケア2006 Vol.25 no.6 シェミ レーション1分娩外傷 写し	2006年 神奈川県立こども医 療センター-新生児科 柴樹 洋	膣状腱膜下出血と吸引分娩・鉗 子分娩との関連性等
3	新生児入門 写し	2010.4.1第3版 仁志田博司	膣状腱膜下出血と吸引分娩・鉗 子分娩との関連性等
4	Neonatal Care 2011 Vol.24 no.4 写し	2011年 高松赤十字病院小児 科 高橋朋子	膣状腱膜下出血と吸引分娩・鉗 子分娩との関連性等
5	小児科診療第73巻増 刊号小児の治療指針 866頁 写し	2010年増刊号 診断と治療社	膣状腱膜下出血と吸引分娩・鉗 子分娩との関連性等
6	日産婦誌60巻7号 写し	高橋 恒男	膣状腱膜下出血と吸引分娩・鉗 子分娩との関連性等
7	周産期の母児管理 835頁 写し	2008年1月24日第5版 株式会社南山堂	吸引分娩・鉗子分娩の適応条 件等
8	児側からみた急速産婦 写し	東大産科婦人科学教 室 教授 坂元正一	膣状腱膜下出血と吸引分娩・鉗 子分娩との関連性等
9	標準産科婦人科学 写し	2011.5.1第4版 株式会社医学書院	吸引分娩・鉗子分娩の適応条 件等
10	講義録 産科婦人科学 写し	2010.2.10第1版 浅原実郎	吸引分娩・鉗子分娩の適応条 件等
11	医療過誤訴訟鑑定書集 第17集中の鑑定書 写し	H15.7.8 鑑定人 岩下光利(当時 杏林大学医学部産婦人科 教授)	吸引分娩・鉗子分娩の適応条 件等
12	医療過誤訴訟鑑定書集 第12集中の鑑定書 写し	H6.1.15 鑑定人 金岡敏(当時 福 岡大学医学部産婦人科教 室助教)	吸引分娩・鉗子分娩の適応条 件等

シシク  
は(中)の  
人  
ハ  
ハ

号証番号	標目 (原本・写しの別)	作成年月日 作成者	立証趣旨
13	周産期管理 写し	2009.4.25 長谷川素美	第2回旋異常の後方後頭位は 約90%は正常に回復し前方後 頭位となること等
14	医療過誤訴訟鑑定書集 第12集中の鑑定書 写し	H8.3.22 鑑定人 我妻 堯(産 婦人科医師)	吸引分娩・鉗子分娩の適応条 件等
15	新女性医学大系26巻 常分娩 132頁 写し	1999.4.30第1版 平田 直	後方後頭位は待機を第一選択 すること等
16	図説産婦人科VIEW-4 [産科治療]胎児収死一 安全な分娩管理をめざ して 写し	1994.3.20第1版 中尾敏治	後方後頭位などであっても、最終的 に後方後頭位で娩出される頻 度は1%以下であること等
17	日産婦誌54巻12号研 修医のための必修知識 写し	日本産婦人科学会	吸引分娩・鉗子分娩の適応条 件等
18	産婦人科研修ノート 写し	2010年6月10日 初版 第2刷発行 藤実彰一	本件で吸引分娩・鉗子分娩の 適応がないこと
19	報告書 原本	H24.12.27 原告訴訟代理人井 護士近本佐知子	死亡に至る機序
20	2011年産婦人科診療 ガイドライン抜粋 写し	2011.6.15 (社)日本産婦人科学 会	鉗子分娩は出口部、低在(低 位)、低い中在(中位)において、 前方後頭位において施行を原 則とすること
21	出生早期の新生児正し い見方 写し	H23.9.10 日総研出版	文献の存在
22	ベッドサイドの新生児の 診かた 写し	H23.12.1 株式会社南山堂	同上
23	胎児心拍数モニタリング 写し	東京医学社	頻脈の意義
24	報告書 原本	H25.4.10 原告ら代理人弁護 士近本佐知子	児の収縮期-拡張期の血圧測 定結果についての報告

ふ  
専任医の  
取を(匿名)

- 下の整理
  - ・ 資料を日付で入れが違ふ (カハでは「高頭が」)
  - ・ 内容とした際は、見頭が適位だった (見頭が「高頭」)
  - ↳ stationの正確性が問題
    - 間違えが少くあることの見直し
  - ・ 血種は産直に近く、ストレスが低く、外傷は少ない
  - ・ 専門委員の見直しがある - 一時的に有利な意見
    - ・ 専門委員の見直しと、証拠化(母子)
    - 報告書 (話して、証拠化(母子))
      - 一 証拠として認められれば、裁判所による
  - 資料の整理の申立て
    - ・ 証拠化(母子)
    - ・ 証拠化(母子)
    - ・ 証拠化(母子)

号証番号	標目 (原本・写しの別)		作成年月日 作成者	立証趣旨
	原本	写し		
25	標準産科婦人科学	写し	株式会社医学書院	新生児の血圧の正常値
26	報告書	原本	H25.4.18 原告ら訴訟代理人井 藤士近本佐知子	専門委員の所見を踏まえた本 件経過
27	産婦人科診療ガイドライ ン産科編2011	原本	2013.4.15 日本産婦人科学会	社会的適応による正期産分娩 誘発、子宮収縮薬による陣痛誘 発、胎前産後連に際しての留意点
28	若手のための産婦人科 プラクティス	写し	2012.10.1 日本産婦人科学会	正常分娩の経過と管理、代表的 異常分娩とその管理
29	異常分娩とその処置	写し	S40.7.20 金原出版株式会社	かつては鉗子分娩の際の原頭 の位置が固定していない状態で なされていたことを示す文献
30	病気が見える	原本	H23.7.31第2版 株式会社メデア メディア	原頭骨盤不均衡(CPD)は、嵌入 により否定されること
31	鑑定からみた産科医療 訴訟	原本	2002.12.25第1版 株式会社日本評論 社	吸引分娩・鉗子分娩の際の内 診がどうあるべきかの文献
32	病気が見える	原本	H23.7.31第2版 株式会社メデア メディア	吸引分娩・鉗子分娩の手法等

平成24年(ワ)第212号

原告 ■■■ 外1名  
被告 医療法人社団■■■ 外1名

### 原告最終準備書面

平成26年11月21日

■■■地方裁判所 御中

原告ら代理人 弁護士 中 光 弘 治

同代理人 弁護士 近 本 佐 知 子

鑑定結果を踏まえ、最終準備書面として争点を整理し主張する。

#### 第一 事案の概要

一 本件は、被告医師が、出産のため被告医医院に来院した原告■■■に対し、事件当日(平成23年7月30日)の14時時点では分娩第2期の遷延が起きておらず、吸引分娩・鉗子分娩・クリステレル圧出法の適応を欠いているにもかかわらず、吸引分娩・鉗子分娩・クリステレル圧出法を実施したことにより、亡■■■が吸引分娩・鉗子分娩による分娩外傷としての帽状腱膜下出血を起し、搬送先である■■■大学附属病院における同日17時18分出産時には亡■■■は既に著明なアソドーシス及び高度の出血傾向を認め出血性ショック状態で治療に対する反応性がないまま出産翌日の平成23年7月31日午前9時7分に死亡したという事件である。

亡■■■の出血性ショックの原因が帽状腱膜下血腫であることは、病理解剖の結果、新生児の全血液量を超えた出血が認められたことから確定しており、死亡診断書(甲A2)にも死因について「帽状腱膜下血腫→急性出血性ショック→重症新生児仮死→多臓器不全により、死亡」と報告されている。

二 主な争点は、平成23年7月30日14時から14時30頃までに施行された吸引分娩・鉗子分娩・クリステレル圧出法の適応の有無と被告医師の過失、これによる亡■■■の帽状腱膜下血腫の機序、死因との因果関係、損害額である。

#### 第二 亡■■■の死亡に至る事実経過

##### 一 妊娠・分娩経過

###### 1 妊娠経過

妊娠経過には大きな異常はなく、感染などのリスクとなる因子もない(鑑定書3頁も同旨)。

###### 2 分娩経過

(1) 原告■■■は平成23年7月30日(妊娠38週1日)に破水して被告医医院に入院し、メトロイリントレルによる頸管熟化促進とオキシトシンによる誘発分娩が行われている(鑑定書3頁)。

(2) 破水症例に対するメトロイリントレルの使用に当たっては子宮内感染に注意する必要があるが、分娩経過中に発熱、母体頻脈、子宮の圧痛、帯下の異常などの感染を示唆する所見は認められない(鑑定書3頁も同旨)。

##### 二 カルテに記載された分娩経過の詳細

1 平成23年7月30日午前4時45分、原告■■■は自然破水して被告医医院に行った(甲A3被告カルテ・看護記録参照)。妊娠38週1日であった(甲A4診療情報提供書 甲A7医大カルテ)。

2 被告医師は、原告■■■に対し、同日4時53分モニター装着、4時56分メトロイリントレル(バルーン)挿入、同日午前6時10分オキシトシン投与を開始、7時20分投与中止、8時45分投与再開、9時55分投与中止している(甲A7医大カルテ)。

※甲A3の1(カルテ)及び甲A3の2(看護記録)の「メトロ」とは、メト

ルテ)。担当医は、診察の結果、児頭位置がstation-3～highと高く、「吸引分娩の適応なし」、また、児の体位が後方後頭位であることから「回旋異常による分娩停止」と判断し、緊急帝王切開の実施を決定した(甲A7の1医大カルテ13頁)。

6 同日17時、原告■は、脊椎麻酔が開始され、同日17時15分に緊急帝王切開の手術が開始された。

7 同日17時18分、原告■は、3226gの亡■を出産した(甲A5号証)が、亡■は自発呼吸がなく、直ちに挿管呼吸管理が実施され、NICU入室となった(甲A7の2医大の医療記録)。

8 亡■は、出生時より著明なアシドーシス及び高度の出血傾向が認められ、出血性ショック状態であった。アシドーシスの補正及び輸血を施行するも改善傾向を全く認めず、徐々に心拍数が低下し、平成23年7月31日9時7分、亡■の死亡が確認された(甲A7の医大の医療記録32頁)。

### 三 鑑定結果による胎児心拍数モニタリング所見(鑑定書3頁)

1 胎児心拍数モニタリング所見において、胎児の状態が良好である(reassuring fetal status)ことの必要要件は、①胎児の基線が正常であること②細変動が正常であること③一過性頻脈があること④一過性除脈がないこと、の4項目が揃っていることが必要要件である(以上鑑定書3頁、産婦人科診療ガイドライン産科編2011のCQ411において明記されている一鑑定で引用された該当箇所を甲B34号証として提出する)。

2 本件の胎児心拍数モニタリング所見(鑑定書3頁、11頁)

(1) 経時的に検討すると7月30日4:53の入院時点から9:57までは4項目が揃っており胎児の状態が良好である(reassuring fetal status)と判断できる。

(2) 9:57～10:04にかけて遷延一過性徐脈が認められているが、

ロイレンテルの略で、その形状から「バルーン」(風船)とも呼ばれている。メトロは、水風船のようなもので、しぼんだ状態の風船を子宮口に挿入し、滅菌した水を注射器でメトロ(風船)内に注入する。メトロがふくらむと内側からの圧力で、子宮口が押し広げられていく。詳細は甲B33号証を参照のこと。

3 同日14時から14時30分の間、被告医師は、看護師に指示してクリステレル圧出法を行いながら原告■に対して、吸引分娩、鉗子分娩を実施したが、全く児頭位置は変わらなかった。

※クリステレル(Kristeller)胎児圧出法とは、陣痛発作に合わせて、子宮底部を骨盤誘導線に沿って両手で圧迫し、児の娩出を促進する手法(甲B33号証の1「病気がみえる産科第2版」260頁)であり、産婦人科診療ガイドライン2011-182頁以下(甲B20号証)では、「クリステレル胎児圧出法に関しては、胎盤循環の悪化、子宮破裂、母体内臓損傷などの副作用も報告されている」と記載されている。

4 被告医師は、吸引分娩及び鉗子分娩によっても児頭位置変わらなかったため、回旋異常による分娩進行停止と判断した(甲A3の1被告カルテ)。

被告医師は、被告医院においては人手不足で帝王切開術ができないため、**■**大学医学部附属病院への母体搬送を依頼し、同日15時8分救急車要請 15時17分被告医院に搬送車が到着、15時26分搬送開始、15時28分**■**大学医学部附属病院に搬送車到着、15時29分同病院内に収容された(甲A6救急活動記録)。

5 **■**大学医学部附属病院担当医は胎児心拍数陣痛図(CTG)におけるvariabilityの減少を認めたが、診察の結果、児頭位置がstation-3～highと高く、「吸引分娩の適応なし」と判断した(甲A7の1医大カルテ13頁)。同日15時40分、血液型検査を実施し、同日15時50分、担当医は、輸血同意書、身体行動制限同意書、DVTパンフ、深部静脈血栓症の予防についての説明および同意書、緊急帝王切(胎児機能不全)説明と承諾書といった文書作成の手続きをとった(甲A15号証医大カ

これはこの間に認められる持続時間の長い子宮収縮による低酸素状態によるものと考えられる。その後は10:28に軽度変動一過性徐脈が認められるもの13:59に至るまで4項目が揃っており胎児の状態が良好である (reassuring fetal status) と判断できる。

(3) 14:01から吸引および鉗子分娩ならびにクリステレル胎児圧出法を行うとともに遷延一過性徐脈が出現し、14:13頃に一時的回復をみるもの14:17ごろまで持続している。14:20~14:25は胎児心拍数の記録がなく評価不能であるが、14:25~14:30にかけて胎児心拍数基線は150bpmで基線細変動もあり、一過性頻脈も認められるが、徐々に胎児頻脈となりさらに14:40頃から細変動の減少、変動一過性徐脈にオーバーシュートを伴っており胎児の低酸素状態から酸血症に陥っている可能性が否定できない状態で15:05に転院のためにモニタリングが除去されている。

(4) 転院後15:39から胎児心拍数モニタリングが装着されており、モニタリングの除去—装着の間にCTG所見はさらに悪化しており、胎児心拍数基線は170bpmと頻脈を認め、細変動は消失しており、繰り返す変動一過性徐脈にオーバーシュートを伴っており、産婦人科診療ガイドライン産科編2011における胎児心拍数評価においてレベル5 (高度異常波形) の状態であり、胎児の酸血症あるいは何らかの大きな胎児異常 (胎児貧血など) を疑わせる所見である。通常、急速遂壊を考慮する状態であると考えられる。

(5) 17:18に帝王切開術にて3226gにて出生し、Apgar score 2 (1分後) / 2 (5分後)、臍帯動脈血ガス分析 pH 6.94と酸血症を示し、新生児仮死を来しており、さらに児の貧血も認められていた。

3 まとめ

(1) 吸引および鉗子分娩ならびにクリステレル胎児圧出法を行った14:01頃から、異常な徴候が認められる。

(2) 胎児心拍異常の原因は、吸引および鉗子分娩ならびにクリステレル胎児圧出法によるもので想定される胎盤の血流不全→児の低酸素症が持続し、さらに、帽状腱膜下血腫の進行による胎児貧血が加味されてCTG異常を来したと考えられる(鑑定番12頁)。

※クリステレル胎児圧出法は、胎盤循環の悪化、胎盤血流不全を起すことが報告されている (前掲の産婦人科診療ガイドライン2011)。

### 第三 争点

一 14:00の時点で吸引・鉗子分娩およびクリステレル胎児圧出法を行う適応の有無について

1 14:00の時点で吸引・鉗子分娩およびクリステレル胎児圧出法を行う適応は認められない (鑑定意見・鑑定番4頁も同旨である)。

### 2 理由

(1) 硬膜外分娩を併用した場合には分娩第二期が通常より延長することが知られており、第二期分娩遷延の定義についてもその延長が一般に図られている(鑑定番4頁)。

※甲B20号産産科診療ガイドライン2011—182頁では「分娩第二期停止の診断基準は初産婦では第二期所要時間が2時間以上、経産婦では1時間以上経過した場合、である。ただし、硬膜外麻酔等による無痛分娩中は、それぞれ3時間以上、2時間以上がその診断の目安となる (CQ404参照)」

(2) 吸引・鉗子分娩の適応については子宮口全開大、破水、児頭の十分な下降 (+0以上、できれば+2以上) が必要とされている(鑑定番4頁)。

(3) 吸引・鉗子分娩の適応としては胎児心拍異常で急速遂壊を必要とす

る場合、母体合併症のために母体の努責を回避する必要がある場合、分娩第二期が遷延している場合、母体疲労などのために十分な努責がかけられない場合があげられる(鑑定書4頁, 10頁)。

(4) 硬膜外麻酔を併用している場合には努責が十分にかかけられないことがあり、分娩第二期が遷延しやすく、吸引・鉗子分娩が必要となることもあるとされている。すなわち、硬膜外麻酔を併用している場合には十分な児頭の下降を認めた上で努責不十分な場合には吸引・鉗子分娩を補助的に用いる場合もありうると考えられるが、通常胎児心拍に異常が認められない場合には子宮口全開大後十分な時間を待つて行う必要がある(鑑定書4頁)。

(5) 本件では13:59に至るまで胎児心拍モニタリングでは①胎児の基線が正常であること②細変動が正常であること③一過性頻脈があること④一過性徐脈がないこと、の4項目が揃っており胎児の状態が良好である(reassuring fetal status)と判断できる状況であり、胎児心拍異常で急速遂娩を必要とする状態にはない(鑑定書4頁, 10頁)。

(6) また、母体合併症はなく母体合併症のために母体の努責を回避する必要はない(鑑定書4頁, 10頁)。

(7) さらに13:15に子宮口が全開大していても45分しか経過しておらず、分娩第二期遷延の状態にはない(鑑定書4頁, 10頁)。あるいは、13:00に子宮口が全開大していても60分しか経過しておらず、いづれにしる分娩第二期遷延の状態にはない。

※被告証言では、乙A1-61頁カルテの「子宮口全開大午後1時」の記載を根拠として、子宮口全開大時刻を13時と主張していた(被告証言3頁)。

(8) 硬膜外麻酔を施行しており、母体疲労は認められず、努責不十分であると評価する時点ではない(鑑定書4頁, 10頁)。

(9) 硬膜外麻酔を施行している場合には第二期遷延に対する判断には

ゆとりを持たせざるべきであり、硬膜外麻酔を施行していることを加味しても判断に影響を与えない(鑑定書10頁)。

(10) したがって14:00の時点で吸引・鉗子分娩およびクリステル胎児圧出法を行う適応は認められない(鑑定書4頁, 10頁)。

(11) さらに、吸引・鉗子分娩およびクリステル胎児圧出法を行う場合には、経膈分娩が不成功に終わった場合やこうした処置により胎盤血流の低下を招き胎児心拍異常を来した際に帝王切開術に切り替える必要があると考えられる(鑑定書4頁)。このような準備もなされていない。よって、適応はますます認められない。

## 二 内診所見における児頭の位置について

### 1 唯一の内診記録の存在

(1) 児頭の下降度を推計する根拠となり得るものは、まず内診記録であるが、内診記録は唯一、原告■が午後3時30分頃に■大学医学部附属病院に収容された後の内診記録があるのみであり、このとき児頭の位置はstation-3~highと診断された記録に基づくより他にない(鑑定書9頁)。

(2) 被告のカルテには、児頭の下降度を数値として記録したものは存在しない。

### 2 鑑定書では、検者間の差異の可能性があり得ることを指摘する。

鑑定書は、「児頭の高さは内診で坐骨棘を基準に評価するが、実際の産現場においては被検者の体格や軟産道の構成の差異などから坐骨棘を触知しやすさには大きな違いがあり、さらに検者特有の癖などによって内診所見には検者間の差異が存在する(鑑定書4頁)。同一検者が同一被検者を経時的に診察する場合にはその進行度を相対的に比較することは可能であるが、他者との比較は必ずしも容易ではない。よって、実臨床

においては児頭下降度を表す station において検者間に±1 程度の差異は存在しうる可能性は十分にあると考えられる（鑑定書 4～5 頁）。」と指摘する。

3 station + 3 まで下降した児頭が station - 3 まで拳上するか。鑑定書では、「station + 3 まで下降した児頭が station - 3 まで拳上することは子宮破裂のような異常あるいは用手的操作で児頭の拳上などが行われにくい限り考えにくいと思われる。但し、回旋異常があったことから、station ± 0 付近からであれば、子宮口全開後の微弱陣痛などによって児頭が station - 3 と認識するレベルまで拳上することはあり得るのではないかと推察される（鑑定書 5 頁）。」としている。

4 鑑定書では、以上を前提に児頭の位置を station ± 0 付近にあった可能性が高いとした（鑑定書 9 頁）。

しかし、これは、①内診による児頭の下降度について検者により一定の誤差があること②子宮口全開大後の児頭拳上の可能性を被告に最大限有利に推測した結果であり、■大学医学部附属病院における内診結果 station - 3 ~ high を誤りとして否定するまでのものではない。

鑑定の指摘は、児頭拳上の可能性を被告に最大限有利に考えたもので、あくまで可能性の問題と捉えるべきである。

唯一の内診結果である数値には検者ごとの誤差があったとしても、大学病院の専門医の内診結果としてそれなりの重みがある。station - 3 ~ high という数値は唯一の内診結果であり、被告の診察はカルテ・看護記録には記載がないのであるから、station - 3 ~ high という内診結果は児頭拳上の可能性を理由に誤りとして否定されるべきものではないと考える。

### 三 七 ■ の帽状髄膜下血腫の発生機序

#### 1 七 ■ ■ の死因

剖検の施行の結果、帽状髄膜下血腫と診断された（甲 A 8 病理解剖報告書）。血腫の最も厚い部分が約 1.5 cm あったことから、新生児の全血流量を超えた出血があったものと認められ（甲 A 8 病理解剖報告書）、死因は帽状髄膜下血腫を原因とする急性出血性ショックに基づく多臓器不全であった（甲 A 2 死亡診断書）。

#### 2 帽状髄膜下血腫の発生機序

七 ■ ■ の帽状髄膜下血腫の原因は、吸引・鉗子およびクリステレル胎児圧出法を用いて分娩を試みたことにある（鑑定書 10 頁）。

#### 3 理由

(1) 帽状髄膜下血腫は帽状髄膜と頭蓋骨骨膜の間にある血管が破綻して出血を起すもので吸引・鉗子分娩に関連することが多い。自然分娩においても起こることがあるが、本件では最終的な分娩様式は帝王切開分娩であり、分娩に際して児の頭蓋に過重な力が加わったとは考えにくい（鑑定書 5 頁）。

(2) 従って血管の破綻が起こる可能性として尤も考えられるのは 14:00 に吸引・鉗子およびクリステレル胎児圧出法を用いて分娩を試みたことに起因すると考えるのが合理的である（鑑定書 5 頁）。

(3) NICU 記録においても 20 時頃（出生後 3 時間、吸引・鉗子使用後 6 時間）には帽状髄膜下血腫を認めており、帽状髄膜下血腫の出現時期として矛盾しないと考えられる（鑑定書 5 頁）。

(4) 本件では、吸引・鉗子使用による血管の破綻に加えてその後の児の低酸素症さらに酸血症が憎悪因子となり出血傾向・DIC を来したことが出血に拍車をかけた可能性が考えられる（鑑定書 5 頁）。そのため巨大な帽状髄膜下血腫を来し、高度貧血に加えて酸血症による全身状態の悪化・DIC を来し、多臓器不全から死亡に至ったと考えられる（鑑定書 5～6 頁）。

#### 四 被告担当医の過失と亡■死亡との因果関係の存在

1 被告医師は、吸引分娩・鉗子分娩の適応を欠いていることを知りながら、吸引分娩・鉗子分娩・クリステルレック出法を併用して実施したことに過失がある。

(1) 甲B20号証産科診療ガイドライン2011-182頁では「分娩第2期停止の診断基準は初産婦では第2期所要時間が2時間以上、経産婦では1時間以上経過した場合、である。ただし、硬膜外麻酔等による無痛分娩中は、それぞれ3時間以上、2時間以上がその診断の目安となる(CQ404参照)」  
硬膜外分娩を併用した場合には分娩第2期が通常より延長することが知られており、第2期分娩遷延の定義についてもその延長が一般に図られている(鑑定書4頁)。

(2) 吸引分娩・鉗子分娩は、分娩経過中(分娩第2期(子宮口全開大以降))に、母児に危険が生じ、自然の分娩の進行を待ってはいは過ぎるため、分娩経過を短縮させ直ちに児を娩出させる目的で行う急速分娩の一つである(甲B1病気がみえる-298頁、甲B18産婦人科研修ノート169頁など)。急速遷延法としては、吸引分娩・鉗子分娩の他に帝王切開があり、分娩進行状態の評価に依りて急速遷延法を選択する。よって、吸引分娩・鉗子分娩の適応の条件は、分娩経過中(分娩第2期(子宮口全開大以降))に、母児に危険が生じ、自然の分娩の進行を待ってはいは過ぎることが必要である(甲B20号証産婦人科診療ガイドライン2011-CQ406-181頁以下では、吸引・鉗子分娩の適応について、分娩第2期遷延例や分娩第2期停止例、母体合併症や母体疲労が重度のため分娩第2期短縮が必要と判断された場合、胎児機能不全例としている。)

(3) 吸引・鉗子分娩の適応については子宮口全開大、破水、児頭の十分な下降(+0以上、できれば+2以上)が必要とされ(鑑定書4頁)、

吸引・鉗子分娩の適応としては胎児心拍異常で急速遷延を必要とする場合、母体合併症のために母体の努力を回避する必要がある場合、分娩第2期が遷延している場合、母体疲労などのために十分な努力がかけられない場合があげられる(鑑定書4頁、10頁)。

(4) そして、硬膜外麻酔を併用している場合には努力が十分にかげられないことがあり、分娩第2期が遷延しやすく、吸引・鉗子分娩が必要となることもあつとされ、硬膜外麻酔を併用している場合には十分ない児頭の下降を認めたと上で努力不十分な場合には吸引・鉗子分娩を補助的に用いる場合もありうると考えられるが、通常胎児心拍に異常が認められない場合には子宮口全開大後十分な時間を待って行う必要がある(鑑定書4頁)。本件では13:59に至るまで胎児心拍モニタリングでは①胎児の基線が正常であること②細変動が正常であること③一過性頻脈があること④一過性徐脈がないこと、の4項目が揃っており胎児の状態が良好である(reassuring fetal status)と判断できる状況であり、胎児心拍異常で急速遷延を必要とする状態にはない(鑑定書4頁、10頁)。

(5) また、母体合併症はなく母体合併症のために母体の努力を回避する必要はない(鑑定書4頁、10頁)。さらに13:15に子宮口が全開大していても45分しか経過しておらず、分娩第2期遷延の状態にはない(鑑定書4頁、10頁)。あるいは、13:00に子宮口が全開大していても60分しか経過しておらず、いずれにしても分娩第2期遷延の状態にはない。

※鑑定医が「13:15に子宮口が全開大していても」と指摘したのは、看護記録(甲A3の2)に「12:30Dr診察 D119. 5cm, 13:15Dr診察 児頭下げる」との記載があることから、13時の医師の診察記録がなく、13:15に医師診察がなされていると認められるので、被告医師が13時と主張していることに関し、被告医師に最大限有利に判断するとして、13時15分の診察時に子宮口全開

大と診断された可能性を指摘したものと思われる。

(6) 硬膜外麻酔を施行しており、母体疲労は認められず、努責不十分であると評価する時点ではない(鑑定書4頁, 10頁)。硬膜外麻酔を施行している場合には第二期遷延に対する判断にはゆとりを持たせるべきであり、硬膜外麻酔を施行していることを加味しても判断に影響を与えない(鑑定書10頁)。

(7) さらに、吸引・鉗子分娩およびクリステレル胎児圧出法を行う場合には、経膈分娩が不成功に終わった場合やこうした処置により胎盤血流の低下を招き胎児心拍異常を来した際に帝王切開術に切り替える必要があり、遷延なく帝王切開術が行えるように準備しておくことも必要であると考えられる(鑑定書4頁)。このような準備もなされていない本件では、適応はますます認められない。

(8) したがって14:00の時点で吸引・鉗子分娩およびクリステレル胎児圧出法を行う適応は認められない(鑑定書4頁, 10頁)。

2 本件は、吸引分娩・鉗子分娩とクリステレル圧出法を施行しているが、そもそも併用すること自体も誤っていた(訴状において主張済み)。

(1) 甲B14号証文献の平成8年3月22日付け鑑定人我妻堯産婦人科医師の名古屋地裁における鑑定書によれば、「クリステレル胎児圧出法は児頭が骨盤底部(産道内の低在の位置)または出口部に達し、娩出直前の状態でもう一息で娩出される可能性が高いが母体が疲れて上手にいきめないような場合(微弱腹圧)に、短時間だけ陣痛発作に併せて腹部を圧迫して娩出を助ける手技である。外部からの人工的な圧力によって胎盤の付着部を圧迫したり、子宮・胎盤を流れる血液量を減少させる恐れがあるから繰り返しておこなうべきではなく、明らかに胎児には有害である。しかし数分以内に胎児を娩出させることができるときには、それによって得られる利益のほうが胎児に対する害を上回ることになるので、実施するものである。したがって本法を施行

すれば数分以内に娩出させ得ると判断した場合でなければ気軽に実施してはならない」「本件では、子宮口全開大の時点で第2回旋の異常である後方後頭位であることが認められている。回旋異常の為に児頭下降に対する抵抗が増しているのに、腹部を圧迫すれば胎児に対して圧迫により有害な結果をもたらすことになり、遷延一過性徐脈の増悪もそのためと考えられる。結果的に数分以内の娩出は不可能であったことは、実施前の判断が誤っている」「吸引分娩を選択したのが誤りだったというべきである。急速遂娩術として帝王切開(非経膈分娩)と吸引分娩・鉗子分娩(経膈分娩)のどちらを選択するか<sup>の判断には、分娩経過中の児頭の骨盤腔内における高さ(位置)の正確な診断が不可欠である</sup>。吸引分娩開始時における児頭の位置は診療録に記載がなく「子宮口が全開大し児頭が骨盤腔内で十分に下降し、低在に達しており(station+2以下)、数回の吸引分娩によって娩出が可能と判断される場合には吸引分娩を選択しても良い。特に本件では後方後頭位という回旋異常があったから児頭が低ければ吸引分娩を選択することは誤りではない。しかし本件では子宮口が全開大したのは午前0時であり、胎児娩出術が行われたのは0時20分頃で、このような短時間内に児頭が低在まで下降することは初産婦では考えられないことである。・・帝王切開をどの時点ですべきかは、初めから子宮収縮剤を投与しないか投与しても投与量を注意深く調節していれば、帝王切開術は全く不要であった可能性がある。児頭は高く後方後頭位という回旋異常を伴っており、経膈的に吸引分娩・鉗子分娩で娩出させることは、胎児へのストレスを更に増大させるは明らかであった。」としている。

(2) 甲B12号証金岡毅福岡大学医学部助教授の平成6年1月15日付け広島地裁における鑑定書によれば、「クリステレル胎児圧出法は、児頭が非膈の状態のみで施行するべきで、それ以前に施行すると子宮破裂や胎盤早期剝離の原因になりうる。クリステレル胎児圧出法は「児頭を介助する目的で、排膈から娩出に至る間の陣痛発作時に、他の

介助者をして子宮底の部分をもつて圧迫する方向に、手掌、手拳、あるいは前腕をもつて圧迫する方法をいい、子宮破裂や早剥の原因になりえるので慎重に行うべきである」とされている。吸引分娩の施行によって胎児、特に児頭に傷害が起る危険性が高く、クリステレル圧出法を併用して頸回の吸引分娩を施行してもなお児頭は排膣にいたるまでに下降しなかつたことから、少なくとも児頭の最大通過面は母体骨盤狭部以上に存在していたことは確かである。本件では、直ちに帝王切開に移行すべきであった。・・・児頭が排膣よりもさらに高い位置にあり、児頭の回旋異常（後方後頭位）が存在したのであるから、最初から吸引分娩で胎児娩出する適応はなかつた。児頭は排膣状態になかつたから、はじめからクリステレル圧出法を行う適応はなく、むしろ母児に損傷が起る危険性があつたと判断できる。」としている。

(3) したがって、鑑定が吸引分娩・鉗子分娩に加え、クリステレル圧出法についても適応を否定しているのは、その適応がなかつたこと、副作用として胎盤循環不全、低酸素症の原因となり、死因に影響を与えるからである。

### 3 因果関係の存在

#### (1) 亡■の死因

剖検の施行の結果、死亡の原因は帽状腱膜下血腫と診断された(甲8病理解剖報告書)。血腫の最も厚い部分が約1.5cmあつたことから、新生児の全血液量を超えた出血があつたものと認められ(甲8病理解剖報告書)、死因は帽状腱膜下血腫であつた(甲2死亡診断書)。

#### (2) 被告証言

被告は、被告証言で、被告医師作成の乙A4号証8の「吸引分娩時に生じた血管の断裂部に集中して出血が生じた」と考えられる」を示され、これが本件胎児に起きたことであると考へるとは「最終的にですわね。」「解剖の結果、そうなんですよわね」と証言し、吸引

分娩時に生じた血管の断裂部に集中して出血が生じたことを認めている(被告証言54頁)。

(3) 亡■の帽状腱膜下血腫の原因は、吸引・鉗子およびクリステレル胎児圧出法を用いて分娩を試みたことにある(鑑定書10頁)。

#### 理由

① 帽状腱膜下血腫は帽状腱膜と頭蓋骨骨膜の間にある血管が破綻して出血を起すもので吸引・鉗子分娩に関連することが多い。

自然分娩においても起こることがあるが、本件では最終的な分娩様式は帝王切開分娩であり、分娩に際して児の頭蓋に過重な力が加わつたとは考えにくい(鑑定書5頁)。

② 従って血管の破綻が起こる可能性として尤も考えられるのは14:00に吸引・鉗子およびクリステレル胎児圧出法を用いて分娩を試みたことに起因すると考へるのが合理的である(鑑定書5頁)。

③ NICU記録においても20時頃(出生後3時間、吸引・鉗子使用後6時間)には帽状腱膜下血腫を認めており、帽状腱膜下血腫の出現時期として矛盾しないと考へられる(鑑定書5頁)。

④ 本件では、吸引・鉗子使用による血管の破綻に加えてその後の児の低酸素症さらに酸血症が憎悪因子となり出血傾向・DICを来たしたことが出血に拍車をかけた可能性が考へられる(鑑定書5頁)。そのため巨大な帽状腱膜下血腫を来たし、高度貧血に加えて酸血症による全身状態の悪化・DICを来たし、多臓器不全から死亡に至つたと考へられる(鑑定書5～6頁)。

#### 第四 被告らの責任

被告医師は、不法行為責任を負い、被告医院は一般社団法人及び一般財団法人に関する法律第78条に基づき代表者である被告医師が職務を行うについて第三者に加えた損害を賠償する責任を負う。

## 第五 損害

原告らは、亡■の損害賠償請求権をすべて相続している。

### 一 死亡による逸失利益 33,462,300円

平成22年貸金センサス男性の大学・大学院卒の平均賃金を基礎にして、生活費控除を30%、就労期間を67年間として、ライブニッツ方式により中間利息を控除して算定した。生活費控除率30%は、赤本基準（幼児の場合）である。

$6,332,400円 \times (1 - 0.3) \times 7.549$  (就労可能年数の0歳  
のライブニッツ係数) = 33,462,301

1円を切り捨てて33,462,300円とする。

### 二 死亡慰謝料 30,000,000円

#### 1 妊娠・分娩経過は良好であったこと

(1) 原告■の妊娠経過には大きな異常はなく、感染などのリスクとなる因子もなかった(鑑定書3頁も同旨)。平成23年7月30日(妊娠38週1日)に破水して入院し、メトロリンテルによる頸管熟化促進とオキシトシンによる誘発分娩が行われている(鑑定書3頁)が、破水症例に対するメトロリンテルの使用に当たっては子宮内感染に注意する必要があるものの、分娩経過中に発熱、母体頰脈、子宮の圧痛、帯下の以上などの感染を示唆する所見は認められなかった(鑑定書3頁も同旨)。

(2) さちに亡■の、14時までの胎児心拍数陣痛図(CTG)も良好で、それまでの分娩経過には特段異常は認められなかった。

2 硬膜外麻酔を施行した本件では、14時を分娩第二期遷延と評価することは100%不可能であり、14時までの胎児心拍数陣痛図(CTG)も良好であったのであるから、突然の本件吸引分娩・鉗子分娩・クリステル圧出法の併用は、単に過失というよりも、あまりに乱暴であり、

本件吸引分娩・鉗子分娩の外傷により帽状腱膜下血腫を起こし、病理解剖の結果、新生児の全血液量を超えた出血が認められたのであるから、胎児に対する殺害行為と評価されても仕方のない危険なものである。

### 3 被告からの本件過誤に関しての謝罪は全くなされていない。

被告は、本法廷での被告証言の中で、被告医師作成の乙A4号証8の「吸引分娩時に生じた血管の断裂部に集中して出血が生じた」と考えられる」を示され、これが本件胎児に起きたことであると考えることは「最終的にです。」「解剖の結果、そうなんですよ」と証言し、吸引分娩時に生じた血管の断裂部に集中して出血が生じたことを認めながら(被告証言54頁)、他方で、同じ本法廷での被告尋問の際に「この事件について、責任は全くないと思います。・・私は何も責任がないと思います(被告証言17頁)。」、「私のところは心音がいままま大学に送っただけで、大学がなぜか元気がいいですからってずっと様子を見て、僕は手術が終わってのさだろうと大学を除いたら、その時点で今手術室に入りました。それで、結果が悪かったわけですよ。(被告証言18頁)」と証言し、亡■はあたかも■大学が帝王切開を選らせたことが原因で死亡したかのごとき主張をしてきた。かかる被告の対応は、不誠実であり、原告の精神的損害は通常に比して大である。

亡■は、被告医師の吸引分娩・鉗子分娩により、帽状腱膜下出血を起され、出血性ショックに陥り死亡したことになり、慰謝料は、3,000万円を下ることはない。

4 なお、子宮口全開大が13時なのか、14時なのかという争点は、吸引分娩・鉗子分娩の適応の有無の判断においては、そのいずれでも適応が否定される関係にあるので、過失の有無という点からは争点化しないが、慰謝料の判断要素という点では、争点としては残るものである。つまり、14時が全開大時点であるとすれば、被告医師の行為に対する非難可能性はよりより高まる関係にある。

(1) カルテ等の記載の概要

① 甲A4「診療情報提供書」

「午後2時 子宮口全開大となりました。児頭下降しないため吸引・鉗子を試みましたが、全く児頭位置は変わりません。」と記載している。

これは被告の直筆である(被告証言31頁)。「診療情報提供書」の目的は単なる挨拶ではなく、患者の症状・診断・治療など現在までの診療の総括と紹介をする目的であり(被告証言31頁)、他の医療機関との有機的連携を行い診療情報の提供で医療の継続性を確保することが目的である(被告証言32頁)。被告は、これを受け取った医療側が「子宮口全開大時が2時であると考えるでしょうね」と証言して、■■大学が当該情報を正確であると受けとめ、■■大学が14時と認識することを認める。

被告は「診療情報提供書」を手渡しで■■大学病院側に渡したと証言している(被告証言33頁)。

甲A7の1 ■■大学カルテには「診療情報提供書」と同様に、「14時、子宮口全開大となるも、児頭下がらないため吸引・鉗子分娩を試みるも、児頭下降せず」と記載されている。被告が■■大学病院側に子宮口全開大時14時を13時に訂正するよう求めたことを推認する証拠はない。

② 乙A3執務記録

乙A3執務記録2頁も、被告の直筆である(被告証言2頁、34頁)。これにも「14時、子宮口全開」と書いてある。被告の執務記録では子宮口全開時は14時なのである。

③ 甲A3の2看護記録

甲A3の2看護記録は、「12時30分診察9.5cm」とあるから、

「12時30分時点では子宮口全開にはまだもう少し」という趣旨のことが記載されていることになる(甲A14パンフ4頁に開大は10cmとされている)。甲A3の2看護記録では「13時15分ドクター診察、児頭下げ」、「14時バルーン抜去、全開」と記載あり、被告はこの「14時バルーン抜去、全開」の「全開」の意味を「子宮口が全開の意味である」と証言している(被告36頁)ので、看護記録では14時が子宮口全開時として記録されていることになる。

(2) 被告の証言と他の証拠の矛盾

① 甲A3の2看護記録には、被告が13時に診察をした記録が残されていらない。看護記録では被告の診察時刻は12時30分の次は13時15分であり、そのときは、子宮口の記載は全くない。もし13時に被告が診察して全開と看護師に報告していれば、看護師はその時点での全開の記録を看護記録に記載すると考えるのが自然であるが、そのような記録はないのである。

② 被告の直筆の甲A4「診療情報提供書」や乙A3「執務記録」には14時子宮口全開と被告自らが直筆で記載し、甲A3の2「看護記録」でも14時全開としているのであるから、被告のカルテの13時子宮口全開だけが、他の証拠と矛盾するものであり、信用性に欠ける。推測するに、被告は子宮口全開時から60分を経過するまで待つことを医院の原則としていると証言している(ACOGの勧告では10分とされているところを何故か被告の独自の判断で60分に短縮している 被告証言39頁)。14時に吸引分娩・鉗子分娩を開始しているため、逆算して13時を子宮口全開時としなければ辻褄があわないため、後にカルテを記載する際に13時とした可能性が高い。

(3) したがって、14時と記録されたものが多く、全開大の時点は、14時である蓋然性が高い。

三 入院雑費 1日1500円×入院日数(1日 平成23年7月30日～7月31日までの1日間) = 1,500円

四 葬儀費用 1,500,000円  
以上 1,963,800円

五 弁護士費用 6,500,000円  
以上の合計 71,463,800円

六 よって、原告らは被告らに対し不法行為に基づき、金71,463,800円の支払及びこれに対する亡■死亡日である平成23年7月31日以降の民法所定の年5分の割合による遅延損害金の支払いを求めらる。



1171

No. 6838

事件番号 平成24年(ワ)第212号 損害賠償請求事件

第1 鑑定事項

1. 本件における診療経過、特に下記(1)~(3)の点から、平成23年7月30日午後2時における児頭の位置はどこであったと推定できるか(3)については、①の場合と②の場合に違いが生じるのであれば、場合分けの上、回答して頂きたい。

- (1) 午後2時の時点で吸引分娩・鉗子分娩が実施されたが、児が娩出に至らなかったこと
- (2) 原告 が午後3時30分頃に 大学医学部附属病院に収容され、その後の内診で児頭の位置は station -3~high と診断されたこと
- (3) ① 午後1時の時点で、子宮口全開大となったこと
- ② 午後2時の時点で、子宮口全開大となったこと

鑑 定 書

2. 1 で推定された児頭の位置を前提として、被告医師が、午後2時の時点で、吸引分娩・鉗子分娩を実施したことは適切であったか。  
本件で実施されたのは硬膜外麻酔であるが、そのことは上記判断に影響するか。

3. 亡 の帽状腱膜下血腫の原因及び機序はどのようなものか。

4. 亡 が娩出されるまでの CTG において、どの時点から異常な徴候が認められるか。それは何を原因とすると考えられるか。

平成26年11月5日

鑑定人 下 匠 浩 一 郎

## 第2 鑑定資料

本件における妊娠・分娩経過について総括する。妊娠経過には大きな異常はなく、感染などのリスクとなる因子もない。平成28年7月30日(妊娠38週1日)に破水にて入院し、メトロロインテルによる頸管熱化促進とオキシトシンによる誘発分娩が行われている。破水症例に対するメトロロインテルの使用に当たってはガイドラインにあるように子宮内感染に注意する必要がある。分娩経過中に発熱、母体頻脈、子宮の圧痛、帯下の異常などの感染を示唆する所見は認められない。

胎児心拍数モニタリング所見についてまず、簡単にまとめると①胎児の基線が正常であること②細変動が正常であること③一過性頻脈があること④一過性徐脈がないこと、の4項目が揃っていることが胎児の状態が良好である(reassuring fetal status)ことの必要要件である。このことは産婦人科診療ガイドライン産科編2011のCQ411においても明記されている。本件の胎児心拍数モニタリング所見を随時的に検討すると7月30日4:53の入院時点から9:57までは4項目が揃っており胎児の状態が良好である(reassuring fetal status)と判断できる。9:57~10:04にかけて遷延一過性徐脈が認められているが、これはこの間に認められる持続時間の長い子宮収縮による低酸素状態によるものと考えられる。その後は10:28に軽度変動一過性徐脈が認められるもの13:59に至るまで4項目が揃っており胎児の状態が良好である(reassuring fetal status)と判断できる。14:01から吸引および鉗子分娩ならびにクリステル胎児圧出法を行うとともに遷延一過性徐脈が出現し、14:18頃に一時的回復をみるもの14:17ごろまで持続している。14:20~14:25は胎児心拍数の記録がなく評価不能であるが、14:25~14:30にかけて胎児心拍数基線は150bpmで基線細変動もあり、一過性頻脈も認められるが、徐々に胎児頻脈となりさらに14:40頃から細変動の減少、変動一過性徐脈にオーバーシュートを伴っており胎児の低酸素状態から酸血症に陥っている可能性が否定できない状態15:05に転院のためにモニタリングが除去されている。転院後15:39から胎児心拍数モニタリングが装着されており、繰り返し変動一過性徐脈は170bpmと頻脈を認め、細変動は消失しており、繰り返す変動一過性徐脈にオーバーシュートを伴っており、産婦人科診療ガイドライン産科編2011における胎児心拍数評価においてレベル5(高度異常波形)の状態であり、胎児の酸血症あるいは何らかの大きな胎児異常(胎児貧血など)を疑わせる所見である。通常、急速送換を考慮する状態であると考えられる。17:18に帝王切開術にて3226gにて出生し、Apgar score 2(1分後)1/2(5分後)、臍帯動脈血ガス分析pH 6.94と酸血症を示し、新生児仮死を来しており、さらに児の後血も認められていた。

硬膜外麻酔を併用した場合には分娩第二期が通常より延長することが知られており、第二期分娩遷延の定義については裁判資料の中で既に述べられているが、子宮口全開大、破水、児頭の十分な下降(+0以上、できれば+2以上)が必要とされている。吸引・鉗子分娩の適応としては胎児心拍異常で急速送換を必要とする場合、母体合併症のために母体の努責を回避するために十分な努責がかけられない場合がある。硬膜外麻酔を併用している場合には努責が十分に行われなければならないこととされている。すなわち、硬膜外麻酔を併用している場合には十分な児頭の下降を認めたと上で努責不十分な場合には吸引・鉗子分娩を補助的に用いる場合もありうることを考えられるが、通常胎児心拍に異常が認められない場合には子宮口全開大後十分な時間を待つて行う必要がある。本件では18:59に至るまで胎児心拍モニタリングでは①胎児の基線が正常であること②細変動が正常であること③一過性頻脈があること④一過性徐脈がないこと、の4項目が揃っており胎児の状態が良好である(reassuring fetal status)と判断できる状況であり、胎児心拍異常で急速送換を必要とする状態にはない。また、母体合併症はなく母体合併症のために母体の努責を回避する必要はない。さらに18:15に子宮口が全開大していても45分しか経過しておらず、分娩第二期遷延の状態にはない。硬膜外麻酔を施行しており、母体疲労は認められず、努責不十分であると評価する時点ではない。したがって14:00の時点で吸引・鉗子分娩およびクリステル胎児圧出法を行う適応は認められない。さらに、吸引・鉗子分娩およびクリステル胎児圧出法を行う場合には、経膈分娩が不成功に終わった場合やクリステル胎児圧出法により胎盤血流の低下を招き胎児心拍異常を来した際に帝王切開術に切り替える必要があると認められ、遷延なく帝王切開術が行えるように準備しておくことも必要であると考えられる。

内診所見における児頭の位置の評価が本件では大きな争点となっている。児頭の高さは内診で坐骨棘を基準に評価するが、実際の医療現場においては被検者の体格や軟産道の構成の差異などから坐骨棘を触知しやすさには大きな違いがあり、さらに検者特有の癖などによって内診所見には検者間の差異が存在する。同一検者が同一被検者を随時的に診察する場合にはその進行度を相対的に比較することは可能であるが、他者との比較は必ずしも容易ではない。このことを検討した論文は数多くはないが、参考文献1にあるように児頭下降度の表(レーダー)を用いた検討では、研修医の50-80%に下降度の評価の誤りが生じ、上級医でも36-80%に誤りに陥り、内診による評価というものに如何に誤差

があるかを示している(参考文献2)。実臨床においては児頭下降度を表すstationにおいて検査間に±1程度の差異は存在しうる可能性は十分にあると考えられる。

しかしながらstation+3まで下降した児頭がstation-3まで挙上すること(子宮破裂のような異常あるいは用手的操作で児頭の挙上などが行われないうり考えにくい)と思われる。回旋異常があったことから、station±0付近からであれば、子宮口全開後の微弱陣痛などによって児頭がstation-3と認識するレベルまで挙上することはあり得るのではないかと推察される。

一方、一般に原の下降度が進行しているほど吸引・鉗子分娩の成功率は増加するが、吸引・鉗子分娩が不成功に終わったことをもって児頭の位置を推測することは不可能である。何故ならば吸引・鉗子分娩の成功・不成功を決定する要因として原頭下降度は重要であるがそれだけでは決定されない。児の回旋、進入軸のずれ、子宮収縮および努責の強度、骨産道および軟産道の所見などの諸因子が関与することから吸引・鉗子分娩が不成功に終わったからといってその時点での児頭下降度を判断することはできない。14:00に胎児心拍異常のような急速減速を行う状況にない時点で吸引・鉗子分娩の施行を試みたということはある程度児頭が下降していたとも考えられるが、吸引・鉗子分娩の不成功から児頭の位置を推測することは不可能である。

さらに参考文献3のFigure21-8は、初産婦の分娩進行を示すFriedman曲線にしたがって示したパルトグラムであるが、児頭下降は子宮口全開大付近から急速に下降が進行する。逆に言うと子宮口が全開大するまでは児頭下降は一般には余り進行しない。したがって、子宮口全開大からの経過時間で児頭下降度を推察しようとしてもこれも不可能であると言わざるを得ない。

亡の帽状腱膜下血腫の発生機序に関してはその一因が吸引・鉗子使用にあることは否定できない。帽状腱膜下血腫は帽状腱膜と頭蓋骨骨膜の間にある血管が破綻して出血を起すもので吸引・鉗子分娩に関連することが多い。自然分娩においても起こることがあるが、本件では最終的な分娩様式は帝王切開分娩であり、分娩に際して児の頭蓋に過重な力が加わったとは考えにくい。従って血管の破綻が起こる可能性として尤も考えられるのは14:00に吸引・鉗子およびクリステル胎児圧出法を用いて分娩を試みたことに起因すると考えるのが合理的である。NICU記録においても20時頃(出生後3時間、吸引・鉗子使用後6時間)には帽状腱膜下血腫を認めており、帽状腱膜下血腫の出現時期として矛盾しないと考えられる。本件では、吸引・鉗子使用による血管の破綻に加えてその後の児の低酸素症さらに酸血症が増悪因子となり出血傾向・DICを来したことが出血に拍車をかけた可能性が考えられる。そのためにも巨大な帽状腱膜下血腫を来たし、高度貧血に加えて酸血症による全身状態の悪化・DIC

を来たし、多臓器不全から死亡に至ったと考えられる。

#### 参考文献:

1. Am J Obstet Gynecol. 2004 Nov; 191(6): 1793-6. Defining fetal station. Carollo TC, Reuter JM, Galan HL, Jones RO.
2. Am J Obstet Gynecol. 2005 Mar; 192(3): 868-74. Birth simulator: reliability of transvaginal assessment of fetal head station as defined by the American College of Obstetricians and Gynecologists classification. Dupuis O, Silveira R, Zentner A, Dittmar A, Gaucherand P, Cuucherat M, Redarce T, Rudigoz RC.
3. Williams Obstetrics 24th edition, edited by F. Gary Cunningham et al. McGraw-Hill 2014 415 ページ

#### 論文1の抄録の概略

目的:本研究は妊娠を管理するスタップの胎児の先進部(station)に関する定義と信頼度について検討することを目的に行われた。

研究方法:デンプラーの5か所の施設において研修医、看護スタップ、上級医を対象に胎児のstationの定義およびその定義の理解の重要度についての調査を行った。

結果:453人中249人から回答を得て児の先進部の表現法に4通りがあり、お互いの相違に関して理解している者はわずかしかいなかった。

結論:児頭の先進部の表現についての標準化の欠如は産婦の管理に大きなエラーを引き起こす可能性がある。

#### 論文2の抄録の概略

目的:本研究は胎児の児頭のstationについての内診による診断の正確さについて分娩シミュレーターを用いて評価することを目的とした。

研究方法:32人の研修医、25人の上級医を対象とした。ランダムにstationのII段階を設定(station-5から+5)して(1)「嵌入している」あるいは「嵌入していない」(2)「高位」、「中位」、「低位」、「出口部」(3)米国産婦人科学会の示す坐骨棘を基準とするII段階のstationについて児頭の位置を示させて誤差について検討した。

結果:II段階のstation表記に関しては研修医の50~88%に誤りが認められ、上級医でも86~80%に誤りが認められた。「高位」、「中位」、「低位」、「出口部」という表記に関しても研修医の80%、上級医の94%の誤りがあり、「嵌入している」あるいは「嵌入していない」ということに関しても研修医・上級医で12%

に誤りが認められた。  
結論：この結果は内診による児頭下降度の評価の信頼性は低く、訓練を更に推し進める必要がある。

参考文献 3 415 ページ 左下 11 行目 ~ 右上 7 行目の日本語訳

分娩第二期：胎児の下降  
多くの初産婦において児頭の嵌入は陣痛が始まる前に終了している。このことは、分娩の後半に至るまでそれ以上は児頭が下降しないことを意味する。正常分娩での児頭下降はパルトグラムで示すと双曲線カーブを描く。Station は、児頭の大横径の下降を母体の坐骨棘を結ぶ線を基準として示したものである。児頭の急速な下降は子宮口の開大が進行してから生じる (図 21-8)。初産婦においては下降の急速な進行は子宮口がほぼ全開大した付近で認められる。この時、児頭下降速度は最大となり、それは先遣部が骨盤底に達するまで持続する。

### 第 3 産婦人の経歴

下屋浩一郎 昭和 35 年 8 月 22 日生

1986 年 3 月 大阪大学医学部卒業  
1986 年 6 月 大阪大学医学部附属病院産科婦人科医員  
1987 年 7 月 市立貝塚病院 産婦人科医員  
1989 年 7 月 大阪府立母子保健総合医療センター 産科医員  
1990 年 7 月 大阪大学医学部産科婦人科教室 医員  
1993 年 7 月 米国 トーマスジェフアソンズン大学 研究員  
1995 年 8 月 大阪大学医学部産科婦人科教室 医員  
1998 年 6 月 大阪警察病院 産婦人科医長  
2000 年 7 月 大阪大学助手医学部 (産科婦人科教室)  
2002 年 4 月 大阪大学学内講師医学部 (産科婦人科教室)  
2006 年 6 月 大阪大学助教授医学部 (産科婦人科教室)  
2006 年 7 月 川崎医科大学主任教授 (産婦人科科学)  
2013 年 9 月 川崎医科大学 産婦人科群主任 主任教授 (産婦人科学 I)  
現在に至る

### 学会役員等

日本産科婦人科学会評議員・専門医、日本周産期・新生児医学会評議員・暫定指導医、日本生殖医学会評議員・専門医、日本母性衛生学会評議員、日本妊娠高血圧学会理事、日本生殖免疫学会理事、日本女性骨盤底医学会理事、日本胎盤学会理事、産婦人科栄養代謝研究会理事、中国四国産婦人科学会理事、中国生殖医学会理事、岡山県産婦人科医会理事、岡山県医師会産婦人科部会長  
岡山県周産期協議会委員、倉敷市周産期母子保健医療協議会代表世話人  
Journal of Obstetric and Gynecologic Research 編集委員  
日本医療機能評価機構 産科医薬補償制度 原因分析委員会第一部会委員  
日本医療機能評価機構 「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業」岡山地域外部委員長  
科学研究奨励助成事業・科学研究補助金平成 22 年度・平成 23 年度第 1 段階査(査面審査) 委員 医歯薬学 外科系臨床医学 産婦人科学  
科学研究奨励助成事業・科学研究補助金平成 25 年度・平成 26 年度第 1 段階査(査面審査) 委員 医歯薬学 内科系臨床医学 胎児・新生児学

#### 第4 鑑定結果

1. 本件における診療経過、特に下記(1)～(3)の点から、平成23年7月30日午後2時における児頭の位置はどのあたると推定できるか(③)については、①の場合と②の場合に違いが生じるのであれば、場合分けの上、回答して頂きたい。
  - (1) 午後2時の時点で吸引分娩・鉗子分娩が実施されたが、児が娩出に至らなかったこと
  - (2) 原告が午後3時30分頃に 大学医学部附属病院に収容され、その後の内診で児頭の位置は station -3~high と診断されたこと
  - (3) ① 午後1時の時点で、子宮口全開大となったこと  
② 午後2時の時点で、子宮口全開大となったこと

#### (結論)

児頭の位置を推測することは困難であるが、station±0 付近にあった可能性が高い。

#### (理由)

鑑定資料に記載したように平成23年7月30日午後2時における児頭の位置を推計するのに吸引・鉗子分娩の成功・不成功を決定する要因として児頭の下降底の他に児の回旋、進入軸のずれ、子宮収縮および努責の強度、骨産道および軟産道の所見などの諸因子が関与することから(1)の吸引分娩・鉗子分娩が不成功に終わったことをもって児頭の位置の下降が不良であったと言いうことはできない。また、(3)の子宮口全開大からの経過によって児頭の下降度を推測することも児頭の下降度は子宮口全開大付近で急速に進行するので推計に用いることは困難である。したがって児頭の下降度を推計する根拠となり得るものは(2)の原告が午後3時30分頃に 大学医学部附属病院に収容され、その後の内診で児頭の位置は station -3~high と診断されたことに基づきより他にない。鑑定資料に記載したように内診による児頭の下降度については検者により一定の誤差があること、子宮口全開大後の原頭率上の可能性などを考慮すると station±0 付近にあった可能性が高いのではないかと考えられる。

2. 1で推定された児頭の位置を前提として、被告医師が、午後2時の時点で、吸引分娩・鉗子分娩を実施したことは適切であったか。  
本件で実施されたのは硬膜外麻酔であるが、そのことは上記判断に影響するか。

無痛分娩

#### (結論)

不適切であった。また、硬膜外麻酔を施行していることを加味しても判断には影響を与えない。

#### (理由)

鑑定資料に記載したように吸引・鉗子分娩の適応としては胎児心拍異常で急速な分娩を必要とする場合、母体合併症のために母体の努責を回避する必要がある場合、分娩第二期が遷延している場合、母体疲労などのために十分に十分な努責がかけられない場合があげられる。本件では13:59に至るまで胎児心拍モニタリングでは胎児の状態は良好である (reassuring fetal status) と判断でき、胎児心拍異常で急速な分娩を必要とする状態にはない。また、母体合併症はなく母体合併症のために母体の努責を回避する必要はない。さらに13:15に子宮口が全開大していると判断しても45分しか経過しておらず、分娩第二期遷延の状態にはない。硬膜外麻酔を施行しており、母体疲労は認められず、努責不十分であると評価する時点ではない。したがって14:00の時点で吸引・鉗子分娩およびクリステル胎児圧出法を行う適応は認められない。硬膜外麻酔を施行している場合には第二期遷延に対する判断にはよりゆとりを持たせるべきであり、硬膜外麻酔を施行していることを加味しても判断には影響を与えない。

3. 7 : の帽状腱膜下血腫の原因及び機序はどのようなものか。

#### (結論)

7 : の帽状腱膜下血腫の原因は吸引・鉗子およびクリステル胎児圧出法を用いて分娩を試みたことにあり、その後の低酸素症・酸血症が増悪因子となった。帽状腱膜下血腫の機序は帽状腱膜と頭蓋骨骨膜の間にある血管が破綻して出血を起したものでその後の児の低酸素症さらに酸血症が増悪因子となり出血傾向・DICを来した出血に拍車をかけた可能性が考えられる。

#### (理由)

鑑定資料に記載したように7 : の帽状腱膜下血腫の発生機序に関してはその一因が吸引・鉗子使用にあることは否定できない。帽状腱膜下血腫は帽状腱膜と頭蓋骨骨膜の間にある血管が破綻して出血を起すもので吸引・鉗子分娩に関連することが多い。自然分娩においても起すことがありますが、本件では最終的な分娩様式は帝王切開分娩であり、分娩に際して児の頭蓋に過重な力が加わったとは考えられない。従って血管の破綻が起る可能性として尤も考えら

れるのは14:00に吸引・鉗子およびクリスレル胎児圧出法を用いて分娩を試みたことに起因すると考えのが合理的である。NICU記録においても20時頃(出生後3時間、吸引・鉗子使用後6時間)には帽状腱膜下血腫を認めており、帽状腱膜下血腫の出現時期として矛盾しないと考えられる。本件では、吸引・鉗子使用による血管の破綻に加えてその後の児の低酸素症さらに酸血症が増悪因子となり出血傾向・DICを来たし出血に拍車をかけた可能性が考えられる。

4. 亡 が娩出されるまでのCTGにおいて、どの時点から異常な徴候が認められるか。それは何を原因とすると考えられるか。

(結論)

吸引・鉗子分焼およびクリスレル胎児圧出法を行った14:01頃から異常な徴候が認められる。その原因として胎盤血流低下による胎児の低酸素症と胎児貧血が原因と考えられる。

(理由)

鑑定資料に記載したように胎児心拍数モニタリング所見では13:59に至るまで胎児の状態が良好である(reassuring fetal status)であると考えられる。14:01から吸引および鉗子分焼ならびにクリスレル胎児圧出法を行うとともに逐延一過性徐脈が出現し、14:13頃に一時的回復をみるものの14:17ごろまで持続している。14:20~14:25は胎児心拍数の記録がなく評価不能であるが、14:25~14:30にかけて胎児心拍数基線は150bpmで基線細変動もあり、一過性徐脈も認められるが、徐々に胎児頻脈となりさらに14:40頃から細変動の減少、変動一過性徐脈にオーバーシュートを伴っており胎児の低酸素状態から酸血症に陥っている可能性がある。15:05に転院のためにモニタリングが除去され、転院後15:39から胎児心拍数モニタリングが装着されているが、この間にCTG所見は更に悪化しており、胎児心拍数基線は170bpmと頻脈を認め、細変動は消失しており、繰り返す変動一過性徐脈にオーバーシュートを伴っており、産婦人科診療ガイドライン産科編2011における胎児心拍数評価においてレベル5(高度異常波形)の状態であり、胎児の酸血症あるいは何らかの大きな胎児異常(胎児貧血など)を疑わせる所見である。通常、急速遂壊を考慮する状態であると考えられる。胎児心拍異常の原因は、吸引および鉗子分焼ならびにクリスレル胎児圧出法によるもので想定されるのは胎盤の血流不全、常位胎盤早期剥離、子宮破綻などによる低酸素症が発生したことが考えられる。しかしながら、大学医学部附属病院での帝王切開術において常位胎盤早期剥離、子

宮破綻は認められていないことから胎盤血流の低下による低酸素症が持続し、さらに帽状腱膜下血腫の進行による胎児貧血が加味されてCTG異常を来たしたと考えられる。

山口地方裁判所 平成27年7月8日判決言渡  
平成24年(ワ)第212号 損害賠償請求事件

### 主 文

- 1 被告らは、原告X1に対し、連帯して、2714万2686円及びこれに  
対する平成23年7月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支  
払え。
- 2 被告らは、原告X2に対し、連帯して、2714万2687円及びこれに  
対する平成23年7月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支  
払え。
- 3 原告らはその余の請求をいずれも棄却する。
- 4 訴訟費用はこれを4分し、その1を原告らの負担とし、その余を被告らの  
負担とする。
- 5 この判決は、第1項及び第2項に限り、仮に執行することができ。

### 事実及び理由

#### 第1 請求

- 1 被告らは、原告X1に対し、連帯して、3573万1900円及びこれに  
対する平成23年7月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支  
払え。
- 2 被告らは、原告X2に対し、連帯して、3573万1900円及びこれに  
対する平成23年7月31日から支払済みまで年5分の割合による金員を支  
払え。

#### 第2 事案の概要

1 本件は、被告医療法人社団Y1（以下「被告法人」という。）が開設し経  
営する医院（産婦人科）において、Z1を娩出した原告X2（以下「原告X  
2」という。）とその夫で、Z1の父である原告X1（以下「原告X1」と  
いう。）が、上記医療法人の代表者であり原告X2の担当医師であった被告  
Y2（以下「被告Y2」という。）には、適応を欠くにもかかわらず吸引分  
娩（児頭に吸引カップを装着し、牽引することにより胎児を娩出させる方法）  
及び鉗子分娩（児頭を挟む鉗子を牽引することにより胎児を娩出させる方法）  
並びにクリステレル胎児圧出法（娩出時に、児頭が骨盤誘導線に沿って前方  
に向かう際、胎児の腰部を母体脊柱方向に押すことにより胎児の娩出を促進  
する手技）を実施した過失があり、同過失によりZ1が帽状腱膜下血腫を発  
症し、これを原因とする急性出血性ショックに基づき多臓器不全の状態とな  
り死亡した旨主張し、被告Y2に対し、民法709条の不法行為に基づき、  
被告法人に対し、医療法68条の運用する一般社団法人及び一般財団法人に  
関する法律78条に基づき、それぞれ損害賠償金及びこれに対する不法行為  
の日（Z1の死亡した日）から支払済みまで民法所定年5分の割合による遅  
延損害金の支払を求めた事案である。

#### 2 前庭事実（争いのない事実）

##### (1) 当事者

ア 原告X1及び原告X2（昭和58年××月××日生）は、平成23年××  
月××日出生し、同月31日に死亡したZ1の父母であり、Z1の権利義  
務を各2分の1の割合で承継した者である。

イ 被告法人は、Y1（以下「被告医院」という。）の名で産婦人科を経営す  
る医療法人である。

被告Y2は、被告法人の代表者であり、原告X2の分娩を担当した医師で  
ある。

##### (2) 診療経過の概要等

ア 原告X2は、平成23年××月××日午前4時45分（以後、特に断りな  
く時刻のみを示すときは、同日の時刻を指す。）自然破水したため、被告  
医院に赴いた。原告X2は、この時点で、妊娠38週1日であった。

イ 被告Y2は、午後2時から午後2時30分までの間、原告X2に対し、看  
護師に指示してクリステレル胎児圧出法を行いながら、吸引分娩及び鉗子分  
娩を実施したが、児頭の位置は変わらなかった。

ウ 被告Y2は、吸引分娩及び鉗子分娩によっても、児頭の位置が変わらない  
ことから、回旋異常による分娩進行停止と判断した。被告Y2は、被告医院  
においては、人手不足で帝王切開術を実施できなかったため、〇〇大学医学部附属  
病院（以下「Z2病院」という。）への母体搬送を依頼し、午後3時8分に  
救急車を要請した。救急車は、午後3時17分に到着し、午後3時26分に原  
搬送が開始され、午後3時28分にZ2病院に到着し、午後3時29分に原  
告X2が同病院に収容された。

エ 原告X2は、午後5時18分、Z2病院において、3226gのZ1を娩  
出したが、Z1はNICU（胎児集中管理室）入室となった。

オ Z1は、平成23年7月31日午前9時7分、Z2病院において死亡した。

##### (3) 本件に関する医学的知見

ア 児頭の下降度を評価する方法の一つであるstation方式

妊娠期間中の児頭は浮動の状態にあるが、妊娠末期になり分娩が近づくと  
前駆陣痛が起こり、分娩の準備状態となって児頭の下降が始まる。

両坐骨棘を結ぶ線（坐骨棘間線）をstation0として、そこから、  
児頭の先進部の位置をセンチメートル単位で表現する。

station0を超えると児頭最大径は骨盤入口部を通過し（嵌入）、  
CPD（胎児骨盤不均衡：児頭が母体骨盤の間に大ききの不均衡が存在する  
ために、分娩が停止するか、母体に障害を来すか、あるいは障害を来すこと  
が予想される場合をいう。）は否定される。station3のとき、児  
頭最大径は恥骨と坐骨棘を結ぶ線を超え、骨盤淵部から峡谷部に入る。sta  
tion5のとき、児頭最大径は出口部に達する。

イ 帽状腱膜下出血

頭皮を縦方向にひっぱるために皮膚の中で最も脆い部分である帽状腱膜下

の結合組織が断裂し、その静脈から徐々に出血が起こる。出血時は出血は著明ではなく、生後数時間、眼瞼や耳介前後になぐられた後のような青あざとして皮下出血になっていく。思わぬ大出血となり、重篤な症状に至って発見されることもまれではない。

3 争点及び争点に関する当事者の主張  
(1) 被告Y2の過失の有無(争点1)  
【原告らの主張】

ア 原告X2の診療経過及びZ1が死に至った機序

(ア) 被告Y2は、原告X2に対し、午前4時56分メトロロリンテル(以下「バルーン」という。バルーンを子宮下部に挿入し、滅菌水を注入して膨らませることにより頸管熱化を促進する。)を挿入し、午前6時10分オキシトシン(子宮収縮薬)の投与を開始し、7時20分に中止し、8時45分に投与を再開し、9時55分に投与を中止した。

(イ) 原告X2は、午後2時、子宮口全開大となった。

(ウ) 被告Y2は、午後2時から午後3時30分までの間に、看護師に指示してクリステレル胎児圧出法を行いながら、原告X2に対して吸引分娩2回、吸引分娩3回を実施したが、児頭位置は全く変わらなかった。

(エ) 後医であるZ2病院の担当医(以下「Z2担当医」という。)は、胎児心拍数陣痛図(以下「CTG」という。)におけるパリアオピリティ(胎児心拍数基線変動。胎児心拍数基線は、10分の区画におけるおおよその平均胎児心拍数であり、5の倍数として示す。胎児心拍数基線変動(以下「基線細変動」という。)は、1分間に2サイクル以上の胎児心拍数の変動であり、振幅、周波数とも規則性がないものをいう。)の減少を認め、たが、診察の結果、児頭位置が「station-3~high」と高く、吸引分娩の適応なしと判断した上、児の体位が後方後頭位である(正常分娩第2回旋では児の後頭が母体前方に回旋するが、これと逆に母体後方に回旋した場合をいう。)ことから、「回旋異常による分娩停止」と判断し、緊急帝王切開の実施を決定した。

(オ) 原告X2は、午後4時50分、手術室に入室し、午後5時、脊髄麻酔を開始され、午後5時15分に緊急帝王切開術の手術が開始された。

(カ) 原告X2は、午後5時18分、Z1を娩出したが、Z1は自発呼吸がなく、直ちに挿管呼吸管理が実施され、NICU入室となった。

(キ) Z1は、出生時より著名なアシドーシス(生体組織内のpHがさらに低下し、さまざまな緩衝系によっても生体内、血液内のpHが維持できなくなり、組織の非代償期に入った状態)及び高度の出血傾向が認められ、出血性ショック状態であった。アシドーシスの補正及び輸血を施行するも改善傾向は認められず、徐々に心拍数が低下し、平成23年7月31日午前9時7分、Z1の死亡が確認された。

(ク) Z1は、被告Y2が実施した吸引分娩及び鉗子分娩により、頭部に器械的外力を加えられたことで、帽状腱膜下血腫を発症し、これを原因とする

急性出血性ショックに基づき多臓器不全により、死亡したものである(《証拠略》死亡診断書)。

イ 被告Y2の過失

(ア) 吸引分娩及び鉗子分娩の適応がなかったこと

吸引分娩・鉗子分娩の適応としては、胎児心拍異常で急速産娩を必要とする場合、母体合併症のために母体の努責を回避する必要がある場合、分娩第2期が遅延している場合、母体疲労などのために十分な努責をかけられない場合があげられる。

そして、硬膜外麻酔を併用している場合には、努責が十分にかげられないことがあり、分娩第2期が遅延しやすく、吸引・鉗子分娩が必要となることもあるとされているが、十分な児頭の下降を認めたと上で努責不十分な場合に補助的に用いられるとしても、通常胎児心拍に異常が認められない場合には子宮口全開大後十分な時間を待つて行う必要がある。

しかしながら、本件においては、胎児の状態は良好であると判断できる状況にあり、母体合併症はなくそのために母体の努責を回避する必要もなかった。そして、仮に、被告Y2の供述のとおり、午後1時15分、あるいは午後1時に子宮口が全開大しているも、午後2時までの間に45分あるいは60分しか経過していない。実際には、午後2時に子宮口全開大となったのであるが、いずれにしても、午後2時~午後3時30分の時点においては分娩第2期遅延の状態にあったとはいえず、硬膜外麻酔を施行して、母体疲労も認められず、努責不十分と評価する時点ではない。

仮に、上記時点において、胎児が後方後頭位であることが分かっており、回旋異常と診断されていたとしても、担当医としては、直ちに急速産娩術に着手するのではなく、待機すべきであるから、この点においても適応はなかったといえるべきである。

また、仮に、吸引・鉗子分娩を行う場合には、経膈分娩が不成功に終わった場合やこうした場合により胎盤血流の低下を招き胎児心拍異常を来した際に帝王切開術に切り替える必要があると認められ、帝王切開術が行えるように準備しておくことも必要であると考えられるが、このような準備もなかった。

よって、本件においては、午後2時の時点で、吸引・鉗子分娩を行う適応は認められない。

(イ) 吸引分娩及び鉗子分娩の必須条件が欠けていたこと

吸引・鉗子分娩を行うためには、①母体が処置に耐え得ること、②CPD(児頭骨盤不均衝)がないこと、③児頭が鉗子適位・吸引適位(station+2以上)であること、④子宮口全開大、⑤破水していることが必須条件となる。

本件では、後医であるZ2担当医において、児頭位置が「station-3~high」と高かったと診断されている。一般に、児頭の位置は、時間の経過とともに下がることがあり得ても、上がることはあり得ないか

ら、午後2時過ぎの児頭の位置は少なくともstation-3~highの高位にあったことが明らかであり、上記③の条件を満たさない。

この点、被告らは、被告Y2が吸引分娩・鉗子分娩を行った際の児頭の高さは、低位(station+3)程度であったと主張するが、吸引分娩・鉗子分娩時の児頭の高さが低位程度であったのであれば、児頭は既に固定・嵌入していたことになるから、回旋異常があっても、児頭が上昇することはないというべきである。

(ウ) 吸引分娩・鉗子分娩に併用したクリスレル胎児圧出法についても適応がなかったこと

クリスレル胎児圧出法は、児頭が骨盤低部又は出口部に達し、娩出直前の状態でもう一息で娩出される可能性が高いが母体が疲れて上手にいきめないような場合に、短期間だけ陣痛発作に合わせて腹部を圧迫して娩出を助ける手技であるが、本件では、児頭は非臨状態に近く、また、副作用として胎盤循環不全、低酸素症の原因となり得るから適応がなかった。

(エ) 以上の治療経過等によれば、被告Y2には、午後2時から午後2時30分にかけて、原告X2が分娩第2期の遷延の状態に近く吸引分娩・鉗子分娩・クリスレル胎児圧出法の適応を欠いており、かつ、児頭の位置が高くなり、吸引分娩・鉗子分娩実施の必須条件を満たしていないことを認識しながら、これを無理に実施した過失があるというべきである。

被告Y2は、被告法人の代表者であるから、同被告は、医療法68条の準用する一般社団法人及び一般財団法人に関する法律78条に基づき、被告Y2が職務を行ううについて第三者に加えた損害を賠償する責任を負う。

【被告らの主張】

ア 原告X2の治療経過

(ア) 原告X2が子宮口全開大となったのは、午後2時ではなく午後1時である。

(イ) 被告Y2が、午後2時から午後2時30分までの間に、原告X2に対して実施した吸引分娩等の回数は、吸引分娩が2回、鉗子分娩が1回であった。

(ウ) 被告Y2が吸引分娩・鉗子分娩を行った際の児頭の高さは、低位(station+3)程度であった。本件は、回旋異常の事例であったため、児頭は固定せず、上昇等の移動もするから、Z2担当医における診断結果は、被告医院における吸引分娩時の児頭の高さを証明するものではない。

イ 被告Y2に過失がないこと

(ア) 吸引分娩・鉗子分娩の適応があったこと

吸引分娩・鉗子分娩の適応としては、硬膜外麻酔分娩であることもあげられる。これは、吸引分娩・鉗子分娩が、急速遂娩術として実施されるだけでなく、硬膜外麻酔分娩における分娩時間の短縮目的で実施されることがあることを示すものである。

本件の吸引分娩・鉗子分娩は、いわゆる急速遂娩術として実施されたも

のではない。本件は硬膜外麻酔分娩であったところ、原告X2のいきみが弱いから、いきみの補助のため、吸引分娩や鉗子分娩を実施したものであるから、吸引分娩・鉗子分娩の適応があった。

(イ) 吸引分娩・鉗子分娩の必須条件を満たしていたこと

前記ア(ウ)のとおり、被告Y2が吸引分娩・鉗子分娩を行った際の児頭の高さは、低位(station+3)程度であったから、鉗子分娩・吸引分娩の適位であった。

(2) 被告Y2の行為とZ1の死亡との因果関係の有無(争点2)

【原告らの主張】

ア 前記(1)【原告らの主張】ア(キ)のとおり、Z1は、被告Y2が実施した吸引分娩及び鉗子分娩並びにクリスレル胎児圧出法による血管の破綻に加え、その後の児の低酸素症さらに酸血症が増悪因子となり、出血傾向・DIC(播種性血管内凝固)を来して出血に拍車をかけ、帽状腱膜下血腫を発生し、高度貧血に加え、酸血症による前身状態の悪化・DICを来とし、多臓器不全から死亡に至ったものである(《証拠略》死亡診断書)から、被告Y2の過失とZ1の死亡との間には相当因果関係がある。

イ Z1の生命予後を決定したのは、帽状腱膜下血腫であり、Z2病院に到着したときには既に発症していたと考えるのが妥当である。そして、一旦発症した場合は、積極的な治療法がなく、児を救命できた可能性はなかった。

【被告らの主張】

ア(ア) 本件は、午後1時の子宮口全開大後、分娩停止し、帝王切開術によりZ1が娩出されたのが午後5時18分であり、子宮口全開大から娩出まで4時間以上を経過しているから、明らかに分娩第2期の遷延の症例である。

仮に、原告らが主張するとおり、子宮口全開大が午後2時であったとしても、娩出まで3時間以上経過しているから、いずれにせよ分娩第2期の遷延があったと認められる。

(イ) 上記のとおり、本件では分娩第2期が遷延していたものであるから、同遷延によってZ1が胎児仮死の状態となり、低酸素性虚血性脳症となつて、死に至った可能性が考えられる。

病理解剖報告書には、低酸素性虚血性脳症の原因が、胎児仮死によるものか、失血によるものかは判断しかねるとしており、これは、低酸素性虚血性脳症が、帽状腱膜下血腫による失血によるものか、遷延分娩による胎児機能不全によって胎児仮死に至ったことによるものであるのか、判断できないことを意味している。

また、Z2病院でのCTGによれば、Z1は、出生前の段階(CTGの記録では15時38分と記載)で、基線細変動がほぼ消失しており、Z2病院に転送されたときには、すでに胎児の状態が極度に悪化していたと認められる。帽状腱膜下血腫が発症するのは出生後であるから、上記CTGで示されるほど胎児の状態の悪化を来すような帽状腱膜下血腫

や失血は、出生前には生じ得ない。上記CTGで示される胎児の状態の悪化は、帽状髄膜下血腫以外の原因によるものであり、分娩第2期遷延による胎児仮死であると考えられる。

さらに、吸引分娩・鉗子分娩を実施した午後2時から被告医院でのCTGの最終記録である午後3時05分までの約1時間の間、CTGには問題は見られなかった。もし、急激な頭部の出血により死亡に至ったのであれば、CTGに異常がすぐに発現したと考えられるから、出血が第一の原因と考えるところには疑問がある。

(ウ) 仮に、帽状髄膜下血腫による失血が、Z1の死の原因となつたとしても、遷延分娩は帽状髄膜下血腫の原因ともなり得るから、吸引分娩・鉗子分娩によって帽状髄膜下血腫が発症したとはいえない。

被告Y2は、胎児が回旋異常であると考へ、帝王切開術に移行することにしたものの被告医院での態勢が難わなかったために、Z2病院に転院の措置をとった。これは被告Y2として最善の措置である。転院後、速やかに帝王切開術によりZ1が娩出されていれば、本件の結果は回避できたものと考えられる。よって、被告Y2の処置と本件の結果との間に因果関係はない。

(3) 原告らの損害の有無及びその額 (争点3)

【原告らの主張】

被告Y2の過失によりZ1は以下アないしキのとおり損害賠償請求権を取得し、Z1の父母である原告らは、Z1が死亡し、その相続が開始したことにより、キの損害賠償請求権を2分の1ずつの割合で承継取得した。

ア 死亡による逸失利益

(ア) 主位的請求原因 3346万2300円

平成22年賃金センサス男性の大学・大学院卒の平均賃金を基礎にして、生活費控除を30% (財団法人日弁連交通事故相談センター東京支部編集の「民事交通事故訴訟 損害賠償額算定基準」(いわゆる「赤い本」)による。)、就労期間を67年間として、ライプニッツ方式により中間利息を控除する方法により以下のとおり算出される。

633万2400円 $\times$ (1-0.3) $\times$ 7.549

(イ) 予備的請求原因その1 1988万3873円

平成23年賃金センサス・学歴計・男性の平均賃金を基礎にして、生活費控除を50%、ライプニッツ係数7.5495として以下のとおり算出する。

526万7600円 $\times$ (1-0.5) $\times$ 7.5495

(ウ) 予備的請求原因その2 1974万2697円

前記(イ)につき、基礎収入を平成22年賃金センサス・学歴計・男性の平均賃金523万0200円として算出したもの。

イ 死亡慰謝料 3000万円

本件では、原告X2の妊娠経過・午後2時までの分娩経過には大きな異常はなかったこと、硬膜外麻酔を施行した本件では、午後2時を分娩第2期遷

延と評価することは100%不可能であり、午後2時までのCTGの所見上も良好であったから、被告Y2による吸引・鉗子分娩及びクリスレル胎児圧出法の併用は、あまりに乱暴であり、それによる外傷により帽状髄膜下血腫を起し、新生児の全血液量を超えた出血が認められたのであるから、胎児に対する危険な行為であったこと、被告らからの本件過誤に関する請罪は全くされておらず、被告Y2は、Z2病院が帝王切開術を遅らせたことが原因でZ1が死亡したかのごとき主張をしており、その対応が不誠実であること、子宮口の全開が午後2時であるとするれば、被告Y2に対する非難可能性は高まることを考慮し、3000万円とするのが相当である。

ウ 入院雑費 1500円

1日1500円として入院日数1日分

エ 葬儀費用 150万円

オ 以上小計 (主位的請求原因につき) 6496万3800円

カ 弁護士費用 650万円

キ 以上合計 7146万3800円

【被告らの主張】

ア 死亡による逸失利益 - 主位的請求原因について

(ア) ライプニッツ係数について

原告らは、賃金センサスの大学・大学院卒の平均賃金を基礎にしなが、就労期間を67年間としてライプニッツ係数を7.549としているが、仮に、大学・大学院卒の平均賃金を基礎とするならば、就労の時期は大学卒業予定時の22歳とするのが相当であり、ライプニッツ係数も、67歳の係数から22歳の係数を差し引いて6.0761とすべきである。

(イ) 生活費控除率について

原告が引用する基準では、生活費控除率について幼児の場合を特別な類型として設けていないこと、上記基準では、幼児でも男性の場合は生活費控除率は50% (女性の場合は30%) とされており、これが、男女間賃金格差を是正するためであり、女性でも男性以上の収入を得ている場合は生活費控除率が上がるとされていることを踏まえ、基礎収入において男性の平均賃金を採用しながら、女性に係る生活費控除率を採用することには矛盾がある。

イ 死亡慰謝料について

死亡慰謝料に関し、前記基準では、死亡慰謝料の総額として、子ども、幼児等につき2000万円ないし2200万円とされていることから、原告らの請求は争う。

ウ その他の損害に係る原告らの主張は争う。

第3 当裁判所の判断

1 被告Y2の過失の有無 (争点1) について

(1) 前記第2、2の事実のほか、以下掲記の証拠及び弁論の全趣旨によれば、以下の事実が認められる。

ア 原告X2(当時27歳)は、平成22年12月18日、被告医院で初めて被告Y2の診察を受け、妊娠していることが確認され、以後、1月に1、2回の定期健診を受けていた。原告X2にとっては初めての妊娠であった。

平成23年4月9日ころには、原告X2に、出産予定日が同年8月12日と知らされた。

イ 原告X2は、同年7月以降は、週に1回定期健診を受けていたが、同月30日(妊娠週数38週1日)、午前3時50分ないし4時ころに破水したことから、午前4時45分ころ、被告医院を訪れた。そして、被告Y2の診察を受けたところ、子宮口開口度は1センチメートルであった。その後、原告X2は、被告Y2の指示で、分娩室に移動し、午前4時53分から、胎児心拍数モニタリングのモニターを装着され、午前4時56分、子宮口からメトロイリントデル(陣痛誘発のため、子宮腔内に挿入・留置するためのゴム製の薬)が挿入された。

午前6時、被告Y2の指示により、原告X2に抗生剤等が投与され、午前6時10分から陣痛促進剤オキシトシンの持続投与が開始されたが、陣痛が過強気味であったことから随時投与量が減量され、午前7時20分には一旦中止された。

その後、午前7時30分には子宮口開口度は2センチメートル、午前8時15分には3センチメートルとなったが、午前8時45分時点で2分ないし4分半ごとの陣痛であったことから、陣痛促進剤オキシトシンの持続投与が再開された。

ウ 午前9時35分には、子宮口開口度が7センチメートルと確認された。原告X2は、以前から被告医院の助産師に対し、無痛分娩は希望しない旨を伝えていたが、このころ、被告Y2から無痛分娩に切り替えることができるかどうかと聞かれ、かなり陣痛が強くなっていたことから、両親の促しもあり無痛分娩にしようとした。原告X2は、被告医院でもらった小冊子に無痛分娩のことが記載されているのを見たことはあるが、この無痛分娩にしてもらうことを決めた際には、特に被告Y2から説明を受けることなく、無痛分娩をすることにつき承諾書を書くこともなかった。

そして、そのころ、被告Y2は、原告X2の分娩方法を硬膜外麻酔による無痛分娩に変更することとし、原告X2に対し、硬膜外麻酔が施行された。

午前9時55分、過強陣痛によりオキシトシンの投与が中止された。午前10時20分、被告Y2が診察したところ、子宮口開口度に変化はなかった。

その後、子宮口開口度は、午前11時50分に9センチメートル、午後0時30分に9.5センチメートルとなった。

午後1時15分、被告Y2が診察したところ、児頭は下がっておらず、硬膜外麻酔が追加された。

エ 午後2時、原告X2の子宮腔内に設置されていたバルーンが抜去され、このころまでに子宮口が全開大していた。このときまでの原告X2の分娩経過

は良好であり、胎児に異常はなかった。

このころ、児頭はstation方式で±0ないし-3と高い位置にあり、下降しないため、被告Y2は、原告X2にいきむむように指示し、吸引カップを使用した吸引分娩を開始するとともに、看護師2名が原告X2の腹部を押し始めた。

被告Y2は、児頭を2回吸引したが、児頭は全く下降しなかった。次に、被告Y2は、鉗子分娩を開始したが、これを3回施行しても児頭は下降しなかった。吸引や鉗子による吸引が行われている間は、胎児の心拍数は持続性徐脈(徐脈とは、胎児心拍数基線が110bpm未満の状態)であった。

午後2時30分、被告Y2は、上記の牽引によっても胎児の児頭が下降しないことから回旋異常であると判断し、帝王切開術を実施することにした。ただ、このとき、被告Y2は、胎児が回旋異常であることをエコーや触診あるいは内診により確かめたわけではなかった。

被告Y2は、帝王切開術は、当直医の到着を待って手術をすることにしたが、午後2時30分に来るはずの当直医が到着せず、空港に問い合わせたところ、予定された飛行機にも搭乗していないことが分かり、また、依頼しよとした他の医師にも連絡がとれなかったことから、被告医院での帝王切開術は無理と考え、Z2病院の医師に連絡をとり、受け入れを要請し、承諾を得た。

その間、胎児の心拍数は、午後2時25分から40分にかけて胎児心拍数基線は150bpmで基線細変動もあり、一過性頻脈(心拍数が開始からピークまでが30秒未満の急速な増加で開始から頂点までが15bpm以上、元に戻るまでの持続が15秒以上2分間未満のもの)をいう。頻脈とは、胎児心拍数基線が60bpmを超える場合)も見られたが、徐々に胎児頻脈となり、さらに午後2時40分ころから基線細変動が減少し、変動一過性徐脈(15bpm以上の心拍数減少が30秒未満の経過で急速に起こり、その開始から元に戻るまで15秒以上2分未満を要するものをいう。)にオーバーシュート(波形が突出すること)を伴うようになった。

午後3時5分ころ、搬送準備のため、胎児心拍数モニタリングのモニターが切られ、午後3時8分救急車が要請され、同車は午後3時17分に到着し、原告X2は午後3時26分被告医院を出発し、午後3時28分ころZ2病院に到着した。

Z2病院到着時には、原告X2は未だ硬膜外麻酔が効いている状態で、陣痛が来ているか不明瞭であったが、その後麻酔薬が切れてから、十分陣痛がきていると判断された。しかし、内診では、鮮血出血が持続しており、児頭はstation-3より高い位置にあり、児頭が下降しておらず、吸引分娩の適応がないと判断され、また、胎勢が後方後頭位であったことから、回旋異常による分娩停止と判断され、緊急に帝王切開術を行うこととされた。

午後3時39分ころから、胎児心拍数モニタリングのモニターが装着され、分娩監視がされていたが、胎児心拍数基線は170bpmと頻脈を認め、基

線細変動は消失しており、繰り返す変動一過性徐脈にオーバーシュートを伴っていた。

午後4時22分ごろ、原告らに、手術の方法・合併症について説明がされ、手術承諾書等が作成された。その際、Z2担当医から、胎児はZ2病院来院時から、基線細変動が少なく、既に胎児の状態が悪化している可能性があることが説明された。そして、午後5時ごろから、帝王切開術が開始され、午後6時40分ごろ終了した。

午後5時18分ごろ、胎児が3226グラムで娩出されたが、自発呼吸がなく、皮膚の色が蒼白で、筋緊張がなく、刺激にも全く反応しない状態であり、午後5時45分、NICU（胎児集中管理室）に入室となった。

Z1は、出生時から著明なアシドーシス及び高度の出血傾向が認められ、出血性ショックの状態であり、その後アシドーシス等の改善措置が試みられたが、改善がないままに経過し、同月31日午前9時7分死亡が確認された。同日実施された胎児のCT検査結果報告書には、両側脳室内、脳溝、大脳鎌に低吸収域が見られ、クモ膜下、脳室内に血腫を認める、頭頂部を主体に広範囲に皮下血腫を認める、縫合線を越えており帽状腱膜下血腫や産瘤を疑うなどと記載されている。

また、同日行われた病理解剖の結果報告書には、「胎児仮死の診断にて緊急帝王切開術で出生し、出生後、重症新生児仮死、高度の貧血あり、出血性ショック、DIC、多臓器不全の状態に陥り、生後1日にて死亡した。病理解剖時、脳の頭頂部から両側頭部、後頭部にかけて、皮膚は暗赤色調で、柔らかい腫瘍が触知された。切開すると、帽状腱膜下に多量の凝血が認められ、血腫を形成していた。血腫が最も厚い部位では約1.5cmであった。脳は高度に軟化していた。組織学的所見では、大脳皮質を中心とした脳組織に空胞化が目立つ。脳幹部も空胞化が見られ、低酸素状態による虚血性変化に一致する所見である。クモ膜下や大脳・小脳に少量の脳内出血が見られる。報告によると、新生児の帽状腱膜下血腫の厚さが1cmに達した場合、およそ260mlの出血量に相当し、これはほぼ新生児の全血液量に当たる。本症例では血腫の厚さは約1.5cmに達し、全血液量を超えた出血と考えられる。低酸素性虚血性脳症の原因は胎児仮死によるものか、それとも失血によるものかは判断しかねる。新生児の発育異常は見出されなかった。」との記載がある。

(2)ア(ア) 以上の経過について、被告らは、子宮口が全開大になったのは午後2時ではなく、午後1時であったと主張する。

確かに、被告医院カルテには、被告Y2による「子宮口全開大PM1:00」との記載が見られ、被告Y2は、尋問において、この記載及びそれに続く「児頭高いため、2:00に分娩準備開始すること」との記載はそのときにした、子宮口全開大が午後1時であっても経膈分娩を目指し、午後2時に分娩開始とした旨を供述しており、原告X2も、被告Y2が、午後1時15分の診察時に午後2時

から産みまじょうと言われた旨を陳述書に記載している。

(イ) しかし、カルテの記載について、被告Y2は、午後2時以降の部分は後に記載したと供述しており、午後1時より前の部分もその記載内容からすればその都度記載したものとばかりとは解されないから、上記の午後1時の記載もその後されたことも考えられる。加えて、看護記録は、その内容から、看護師がその都度記載したものと認められるところ、その記載を見ると、被告Y2が診察し、子宮口の開大度を確認した場合は「Dr診察、Di12cm」などと、その旨が記載されていることが認められるが、午後1時に被告Y2が診察した旨の記載はなく、午後1時15分の記載欄には被告Y2が診察したと及び「児頭下げる」との記載があるが全開大の記載はなく、午後2時の欄に「全開」との記載があるのみである。

また、被告Y2が作成し、Z2病院の医師に渡した診療情報提供書には、「PM2:00子宮口全開大となりました」との記載がある（被告Y2の執務記録にも同様の記載が見られる。）。

この記載について、被告Y2は、尋問において、午後1時に子宮口全開大となったが、硬膜外麻酔分娩の場合被告医院では1時間経過するのを待つという方針を採っていたのでそのように記載した、Z2病院の担当医には午後1時全開だが、1時間待ったと語ったなどの供述をしている。

しかし、被告Y2が診療情報提供書を作成した当時は、原告X2について被告医院で帝王切開術の手術をしようとしたが、予定していた当直医が来ず、依頼しようとした医師にも連絡がとれず、Z2病院の医師に頼んでようやく受入先が決まり、救急車で急ぎ搬送するという切迫した状況にあつたと解される上、診療情報提供書は、患者について後の処理を任せる医師に向けて情報を提供するためのものであることからすれば、診療情報提供書にはその時点の被告Y2の認識そのままに記載された可能性が高い。また、被告Y2の、全開大後1時間待った、Z2病院の担当者には1時間待ったと話したとの供述が事実であるとすれば、被告Y2は、被告医院での分娩時の取扱いを前提に、記載通りには受け取れない内容をあえて診療情報提供書に記載し、担当医には別途説明したということになるが、診療情報提供書という書面の性質からしてその供述内容は不合理であるし、Z2病院のカルテには被告Y2がいうような引継ぎがされたことは表れておらず、単に、子宮口全開大は午後2時と記載されていることに照らせば、被告Y2の供述は信用できない。

以上から、前記の被告Y2以外の者（看護師）による記載、あるいは被告Y2が緊急時に患者を託す医師に対し渡す書面にした記載の信用性が高いというべきであり、被告Y2が子宮口全開大を午後1時ないし午後1時15分の時点で明確に確認していたとは認めら

れず、午後2時ころまでに子宮口全開大に至ったと認めるところである。

さらに、被告らは、被告Y2が、胎児に吸引・鉗子分娩を実施した当時、児頭の位置は低位(station+3)程度であったと主張する。そして、被告Y2の記載したカルテには、「PM2:00 児頭高い」との記載があるところ、これにつき、被告Y2は、陳述書または尋問において、station+2か、+3であったも、自分は高いと記載する、この高いとはstationが高いという意味ではなく、吸引・鉗子分娩をするのには高いという意味である旨を供述した。

確かに、被告Y2が作成したカルテには「子宮口全開大PM1:00 児頭高いため2:00分娩準備開始すること」との記載の後に先述した「PM2:00 児頭高い」との記載があること、前記認定したとおり、被告Y2は、午後1時15分の診察時に、原告X2に2時から産みましようと言っていたこと、被告Y2は、その陳述書及び尋問において、本件は急速遂娩の場合ではなく、硬膜外麻酔を使用すると、産婦のいきみ感が減弱することからその補助として行ったものであり、被告Y2としては、通常、子宮口全開大後、1時間程度、いきみを待つ、あるいは収縮の回数が増えるのを待つと供述していることからすれば、この「PM2:00 児頭高い」とは、午後1時に子宮口全開大後、吸引・鉗子分娩のタイムスケジュールを1時間待たが、予定時刻になってもそれ以上下降しないということを意味するとの説明も理解できないではない。

しかし、本件では、被告Y2が、午後1時あるいは午後1時15分ころに子宮口全開大を明確に確認していたわけではなく、午後2時ころまでに子宮口全開大に至ったと認められるのは前述したとおりである上、仮に、午後1時から子宮口全開大していたとしても、被告医院の診療録には、前記の各「児頭高い」の記載以外にその下降度(station)を確認した記載は見受けられないこと、また、子宮室内に留置されていたパルーンは、午後2時に抜去されているから、その前の午後1時の時点で、坐骨棘の高さを基準とする方法で胎児の下降度が確認され、午後2時のそれが変わらないう確認がされたのか疑問があることからすれば、午後2時の時点で、被告Y2が、胎児の児頭の下降度をstation+3であることと確認したと直ちにいうことはできない。

加えて、一般的な文獻では、吸引・鉗子分娩を実施する場合の条件の一つとして、児頭と骨盤の不均衡(CPD)が存在しないことがあげられているが、被告Y2は、陳述書において、鉗子の装着がやや困難であったので、児頭と骨盤の不均衡の存在も疑ったなどと供述しており、その供述からすれば、吸引・鉗子分娩実施前までにはその確認をなかつたということになる。そして、station+3であれば、児頭最大径が骨盤入口部を通過しており、児頭と骨盤の不均衡は存在しないことになるから、吸引・鉗子分娩実施前にstation+3であることを

確認したとの被告Y2の供述は到底信用できない。

そして、前記認定したとおり、Z2病院に搬送された直後に、児頭はstation-3より高い位置にあることが確認されていること、鑑定結果によれば、station+3まで下降した児頭がstation-3まで挙上することは子宮破裂のような異常あるいは用手的操作で児頭の挙上などが行われないう限り考えにくいところ、本件では子宮破裂のような異常はなく、被告Y2が吸引・鉗子による牽引を繰り返しても児頭は下がらなかったこと、鑑定の結果においても、児頭の下降度については検者により一定の誤差があることや子宮口全開大後の児頭挙上の可能性などを考慮するとstation±0付近にあった可能性が高いと判断されていることを踏まえ、被告Y2が胎児に対し、吸引・鉗子分娩を実施した当時の児頭は、station±0かそれより高い位置にあったと推認することができる。

また、被告らは、被告Y2が、胎児を吸引したのは2回、鉗子で牽引したのは一回であると主張する。

この点についても、被告Y2がしたカルテの記載は、「吸引×2、鉗子×1」であるが、いずれの回数の記載も訂正された跡があり、この訂正が後日原告X2の目の前でされたと同原告は陳述書に記載している。そして、看破記録には「吸引2回施行も下がらず」「鉗子にて吸引、3回施行、下がらず」との記載があること(被告らは、この読み方として、3回とは吸引と鉗子の牽引を合計して3回と読みと主張するが(すなわち、吸引2回、鉗子1回)、これと、被告Y2がカルテの記載を訂正した結果(後記のとおりこの訂正した記載は信用できない。)が一致することからすれば、その主張は採用できない。)と、原告X2は、その陳述書において、被告Y2が、吸引や鉗子の器具を横の台に何度も置いたり手に取ったりして、吸引・鉗子を繰り返していた、途中で「鉗子を持ってきて」と叫んでいたなどと供述していることのほか、証拠《略》によれば、一般的には、吸引分娩における総牽引時間は20分以内、回数はいくつまでとされているところ、被告Y2が、吸引・鉗子分娩を施行していたのは、約12分間ないし17分間のことであると推認されることからすれば、被告Y2が訂正したカルテの記載をそのまま信用することはできず、この点も看破記録の記載を信用すべき事情があるといえ、したがって、被告Y2が施行したのは吸引が2回、鉗子による牽引が3回と推認することができる。

(3) 前記(1)のほか、証拠《略》によれば、吸引・鉗子分娩は、児頭がstation±0を超え、先進部は排髄の状態に達しているか、あるいは下降部は少なくとも±0以上になつていないか、あるいは先進部が+2以上にあること、あるいは先進児頭が低くないし出口部まで下降していることなどを条件とし、分娩第2期遷延の場合等に適応があると説明されていること、吸引・鉗子分娩は適応や手技を誤ると危険なものであ

り(吸引分娩を試み、不成功の場合は鉗子分娩を行うという考え方は誤りであるとする文献もある)、帽状腱膜下血腫などの分娩外傷の原因ともなること、吸引・鉗子分娩と併用されたクリステレル胎児圧出法は、外部から圧迫を加えるもので、子宮胎盤循環の悪化が生じることが認められることを踏まえ、かつ、鑿定の結果も併せ見れば、被告Y2は、原告X2の子宮口が全開大となったが、児頭が、未だ高い位置にあり、必ずしも吸引・鉗子分娩を実施すべき条件を満たしているかどうかは明らかでなく、他方、午後2時からまでは子宮口全開大しているから、分娩第2期で分娩が遷延しているところから停止しているなどの状況はなく(《証拠略》によれば、子宮口全開大の後、初産婦で2時間以上胎児が娩出されない場合や、硬膜外麻酔による無痛分娩時(分娩第2期が20分ないし30分延長する)で、3時間以上分娩進行がない場合には遷延分娩と診断されるところ、本件では仮に午後1時又は午後1時15分に子宮口全開大していたとしても、午後2時の時点で遷延分娩とは判断し得ないことになり、鑿定の結果においても、本件が分娩第2期遷延の状態にないとは明確に判断されている。)、初産婦胎合併症などで分娩を急ぐ事情があるわけでもなく、また、被告Y2が陳述書に記載している、アメリカ産婦人科医会が、子宮口全開大後いきまさせるまで待つべき時間として勧めている約100分を経過しているわけでもないのであるから、適応を醸成と危険な結果を招きかねない吸引・鉗子による牽引などの手技を直ちに与えるのではなく、分娩第2期の推移を見守るか、胎児の状態をエコーなどで確認するなどして情報収集し、それに応じた処置をとるなど慎重に対応すべきであった。

しかるに、被告Y2が予定していた時間(午後2時)が来たことから(前記(2)ア及びイからすれば、午後1時15分時点の原告X2に対する、午後2時から産みましようとの発言は、硬膜外麻酔により分娩時間の短縮を常としていた被告Y2が、これまでの経緯から吸引・鉗子分娩に取りかかる時間を決め、それを原告X2に告げていたものと推認される。)、硬膜下麻酔、吸引・鉗子分娩という手順を、その時点で児頭の位置及び胎勢を十分確認せず、また、吸引、鉗子のどちらがより適切な検討も不十分のまま実施し、吸引分娩で直ちに児頭が下降しないことについて次の手技の適応如何の検討もせず、鉗子分娩に取りかかり、結果として、直ちに下降しない児頭に対し各手技を複数回実施することにも、看護師2人をしてクリステレル胎児圧出法を実施して、胎児に過重な力を加えた過失があるといえるべきである。

2 被告Y2の行為とZ1の死亡との因果関係の有無(争点2)について

(1) 前記1(1)の事実のほか、鑿定の結果によれば、被告Y2あるいはその指示による、吸引・鉗子分娩及びクリステレル胎児圧出法により、胎児は帽状腱膜下血腫を発症し、それにより急性出血性ショックを来したし、重症新生児仮死状態となり、多臓器不全で死亡したということができるから、被告Y2の行為とZ1の死亡との間には相当因果関係があると認めること

ができる。

(2)ア これに対し、被告らは、本件が分娩第2期の遷延の症例であり、それによって胎児が胎児仮死の状態となり、低酸素性虚血性脳症となつて、死に至つた可能性が考えられると主張し、それに沿う証拠として、病理解剖報告書の記載、Z2病院でのCTGなどを挙げる。

イ しかし、前記1(1)で認定したところによれば、原告X2の子宮口の全開大が午後1時又は午後1時15分ころであったとしても、午後2時の時点で分娩第2期が遷延していたというだけではできないから、被告らの主張はその前提を欠くというべきである。

ウ そして、被告らの引用する病理解剖報告書は、低酸素性虚血性脳症の原因に言及するまでに、帽状腱膜下血腫があり、その厚さからして新生児の全血液量に当たる出血量があったことを認めていること、証拠によれば、帽状腱膜下血腫は吸引分娩に伴って発生することが多く、特に何回か吸引を試みた後の分娩ではリスクが高いとする症例報告もあることが認められるから、前記病理解剖報告書の記載をもって、前記因果関係の認定が左右されるものではない。

エ さらに、証拠《略》によれば、胎児は、被告Y2による吸引・鉗子分娩及びクリステレル胎児圧出法を実施された後、被告病院から搬出された以前に心拍数の異常の兆候があったということが認められること(被告Y2は、カルテに「救急車内での心音良好を確認する」と記載し、診療情報提供書にも「児心音は良好です」と記載しているが、上記認定及びその後の胎児の容態の推移からするとこの記載は直ちに信用できない。)。そして、証拠《略》によれば、帽状腱膜下血腫は帽状腱膜と頭蓋骨骨膜の間にある血管が破綻し出血して帽状腱膜下のスペースに血液が貯留するもので直ちには外見上判断しないが、だからといって出生後に発症するというものではなく、潜在的に発生し教時間急速に大きくなるものと認められ、その発生機序は、被告病院でのCTGとZ2病院でのCTGの状況に矛盾しないといえる。

オ 以上によれば、被告Y2の行為とZ1の死亡との因果関係を否定する被告らの主張には理由がない。

3 原告らの損害の有無及びその額(争点3)について

(1) Z1の死亡による損害

ア 死亡による逸失利益

証拠《略》及び弁論の全趣旨によれば、Z1の父親である原告X1は、4年制大学を卒業時に中学・高等学校の教員免許を取得し、高等学校の非常勤講師として勤務していること、母親である原告X2は、大学を卒業後、言語聴覚士の資格を取得し、言語聴覚士として稼働した後、現在はリハビリテーション病院に勤務していることが認められる。

これらの事実を照らせば、Z1について、その死亡時においても、原告らと同様の学歴を有するに至つた可能性もないといえないが、生活費控除及び

中間利息の控除を踏まえた原告らの請求の権限（主位的請求原因のほか、予備的請求原因2つを掲げていること）に鑑み、基礎収入については、平成23年度賃金センサスの男性・学歴計の平均賃金526万7600円とするとし、死亡時のZ1の年齢を踏まえ、生活費控除を50%、中間利息を控除する方法としてのライブニッツ係数(1.9、2391)から18歳のライブニッツ係数(1.1、6896)を差し引いた7,5495とするのが相当である。

よって、死亡逸失利益は以下のとおり算出される(1円未満四捨五入)。

526万7600円×(1-0.5)×7.5495=1988万3873円

イ 死亡慰謝料 2800万円

前記1(1)の事実、すなわち、被告Y2による吸引・鉗子分娩までは、原告X2の妊娠経過、分娩経過には大きな異常はなく、胎児の状態も良好であったこと、被告Y2自身あるいはその指示により、胎児には、吸引・鉗子分娩及びクリステレル胎児圧出法により過重な力を加えられたこと、そのために胎児に帽状腱膜下血腫が発生し、急性出血性ショックを来たし、新生児の全血流量を超えた出血があったことが認められるほか、証拠《略》及び弁論の全趣旨によれば、Z1は原告らの初めての子どもでもあり、長男であったこと、被告らからの本件過誤に関する謝罪は全くされておらず、また、これまでにZ1の損害に関し被告らから何らかの填補がなされたことも窺われないこと、被告Y2は、面談を求めたZ1の母である原告X2に対し、カルテを目的前で訂正したり、Z1の死亡につきZ2病院を非難したりしたこと、認められ、また、結果的には、被告Y2作成のカルテや診療情報提供書の記載は、他の医師からみて、正確性に問題があり、直ちにその意味が理解できるものと言いかねる部分がある、すなわち、後の処置を任せられた医師にとつて十分なものとはいいかねるものであったことが認められる。

以上の事実を考慮すると、Z1の死亡慰謝料としては、2800万円とするのが相当である。

ウ 入院雑費 1500円

前記認定のとおり、Z1は、原告X2がZ2病院に搬送され、出生の次の日に死亡していることのほか、弁論の全趣旨によれば、Z1の入院雑費として1日1500円として入院日数1日分の1500円と認めるのが相当である。

エ 葬儀費用 150万円

弁論の全趣旨によれば、Z1について葬儀費用150万円相当額の損害が生じたことと認められるが、Z1の損害費用については、原告ら固有の損害とも考えられるが、Z1の損害とする原告らの主張に基づき、認定したものである。

オ 以上小計(予備的請求その1による) 4938万5373円

カ 弁護士費用

本件事案の性質、前記認定したZ1の損害のほか、本件審理の経過に鑑みれば、本件で被告Y2の行為と相当因果関係を有するZ1の損害としての弁護士費用は490万円をもって相当と認める。

キ 以上合計 5428万5373円

(2) 原告らの承継額

前記第2、2(1)アのとおり、Z1は平成23年7月31日死亡して相続が開始し、原告らはそれぞれ法定相続分2分の1の割合を有する相続人であり、Z1の取得した損害賠償請求権を2分の1ずつ承継し、元本については、原告X1は2714万2686円を、原告X2は2714万2687円をそれぞれ取得したといふことができる。

4 まとめ

以上によれば、被告Y2の原告X2の分娩に関する行為には過失があり、それによりZ1が死亡し、Z1は前記3のとおり損害を負い、原告らがその損害賠償請求権を2分の1ずつの割合で承継したといふことができるから、原告らの被告Y2に対する民法709条の不法行為に基づく損害賠償請求、被告法人に対する医療法68条の準用する一般社団法人及び一般財団法人に関する法律78条に基づく損害賠償請求は、原告X1につき損害賠償金2714万2686円及びこれに対する不法行為によりZ1が死亡に至った日である平成23年7月31日から支払済みまで民法所定年5分の割合による遅延損害金の、原告X2につき損害賠償金2714万2687円及びこれに対する原告X1と同様の遅延損害金の、被告らの連帯しての支払を求めるとしてそれぞれ理由があるからこれらを認容し、その余の請求を棄却することとし、訴訟費用の負担につき民事訴訟法64条本文、65条1項本文、61条を、仮執行宣言につき同法259条1項をそれぞれ適用して主文のとおり判決する。

山口地方裁判所

裁判長裁判官 桑原直子

裁判官 宮崎秀典

裁判官 小山大輔

# 判決速報

## 胎児が出生後二日目に死亡した事案について、吸引分娩、鉗子分娩及びクリスレル胎児圧出法を実施した医師らに過失があるとされた例

中光 弘治 (山口県弁護士会)

山口地方裁判所 平成24年(ワ)第212号  
判決日:平成27年7月8日 一部勝訴、確定 判例時報2284号99頁掲載

**【思 考】** 当時28歳・女性(妊婦)が開始され同日17時18分3226gの亡児を出産したが、亡児は自発呼吸がなく、直ちに呼吸管理が実施され、NICU入室となった。亡児は、出生時より着明なアシドーシス及び高底の出血傾向が認められ、出血性ショック状態であった。アシドーシスの補正及び輸血を施行するも改善傾向を全く認めず、徐々に心拍数が低下し、平成23年7月31日9時7分、亡児の死亡が確認された。亡児の病理解剖の結果、新生児の全血球量を越えた出血が認められ、死亡診断書の死因は「帽状腱膜下血腫」とされた。

**■事案の概要**  
妊娠経過には大きな異常はなく、感染などのリスクとなる因子もなかった。原告は妊娠38週1日の午前4時45分、自然破水して被告医院に行った。被告医師は、原告に対し、同日4時53分モニター装着、4時56分メトロイリントル(バルーン)挿入、同日午前6時10分オキシトシン投与を開始、7時20分投与中止、8時45分投与再開、9時55分投与中止、同日14時から14時30分の間、被告医師は、看護婦に指示してクリスレル圧出法を行いながら、原告に対して、吸引分娩、鉗子分娩を実施したが、全く児頭位置は変わらなかった。そのため被告医師は、回診異常による分娩進行停止と判断し、被告医院においては人手不足で帝王切開術ができなことから、大学病院への母体搬送を依頼し、同日15時8分救急車要請 15時29分同病院に収容された。大学病院担当医は胎児心拍数陣痛図(CTG)における variabilityの減少を認めたが、診察の結果、児頭位置が高く「吸引分娩の適応なし」、児の体位が後方後頭位であることから「回診異常による分娩停止」と判断し同日17時15分に緊急帝王切開の手術

②帽状腱膜下血腫の発生機序と被告医師の過失と死亡との因果関係  
③損害  
④各争点についての裁判所の判断

①吸引・鉗子分娩を実施した当時の児頭はstation ±0かそれより高い位置にあったと推認することができる。被告が施行した吸引が2回、鉗子による牽引が3回と推認し、硬膜下麻酔、吸引・鉗子分娩という手順を、その時点での児頭の位置及び胎勢を十分確認せず、また吸引・鉗子分娩のどちらがより適切かの検討も不十分のまま実施し、吸引分娩で直ちに児頭が下降しないことについて次の手技の適応如何の検討もせず、鉗子分娩に取りかかり、結果として、直ちに下降しない児頭に対し各手技を複数回実施するとともに、看護婦2人をしてクリスレル胎児圧出法を実施して、胎児に過重な力を加えた過失がある。

②吸引・鉗子分娩およびクリスレル胎児圧出法により、胎児は帽状腱膜下血腫を発生し、それにより急性出血性ショックを来し、重症新生児死状態となり、多臓器不全で死亡したということができているから、被告の行為と死亡との間には相当因果関係がある。

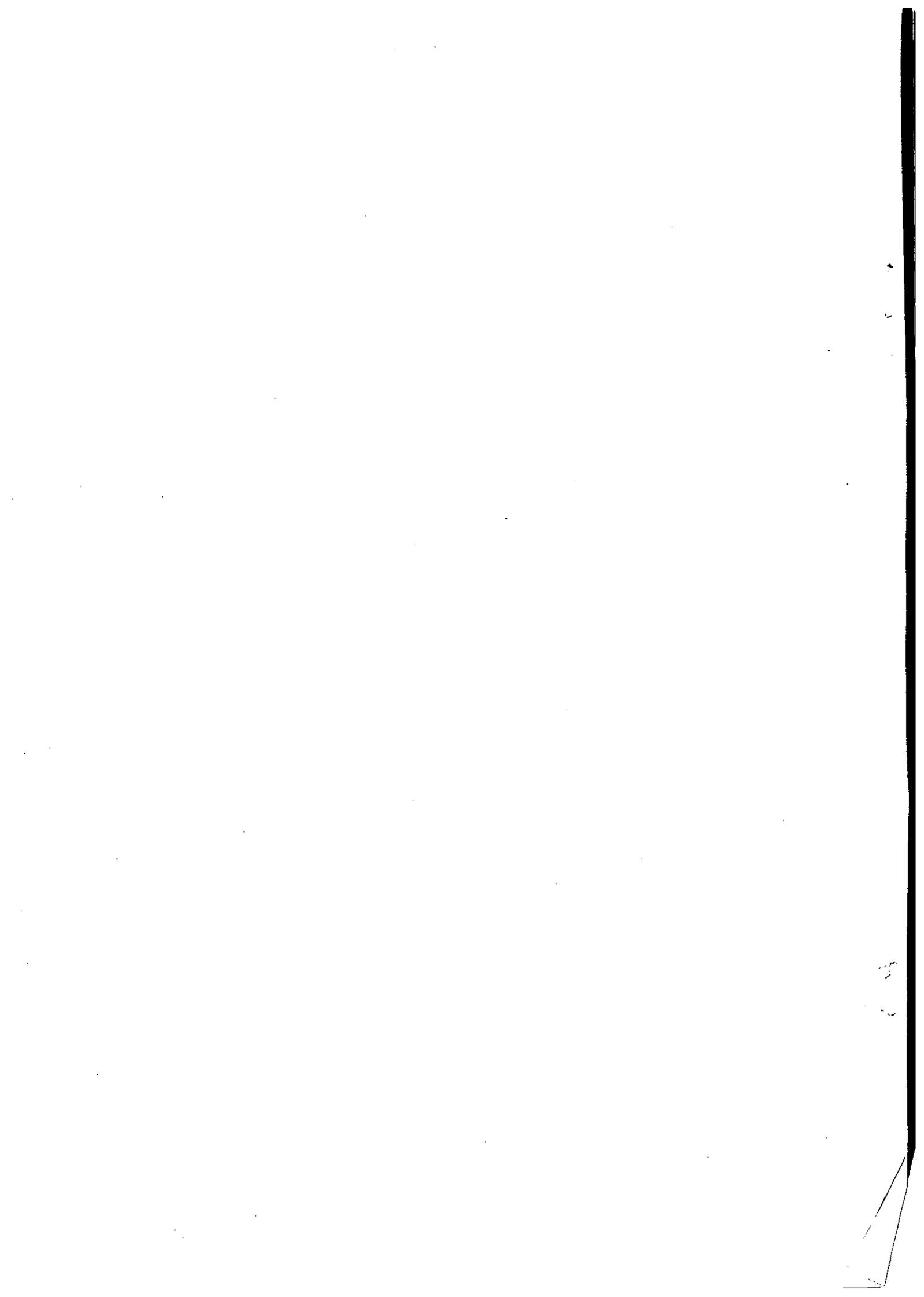
③損害  
死亡による逸失利益基礎収入を平成23年度賃金センサス男性・学歴計の平均賃金526万7600円とし生活費控除率50%、16歳から67歳までのライフニッツ係数7.5495として計算した。

526万7600円×(1-0.5)×7.5495=1988万3873円  
入院雑費15000円

■コメント  
本件は、亡児の死亡後、病理解剖がなされた結果、新生児の全血球量を越えた出血が認められ、「帽状腱膜下血腫」と診断された。診察記録からは、帽状腱膜下血腫→急性出血性ショック→多臓器不全→死亡という機序が推認できたので、帽状腱膜下血腫を引き起こしたのが吸引分娩・鉗子分娩であることが立証できれば、その適応の有無が争点となる。そこで、児頭の位置、吸引分娩・鉗子分娩の回数、子宮口全開大の時刻が争点となり、本件での吸引分娩・鉗子分娩がガイドラインに照らして適応を欠くことを立証した。

産婦人科診療ガイドライン産科編2008年及び2011年では「吸引・鉗子分娩の適応と要約、および、施行時の注意事項」の中で、「吸引分娩・鉗子分娩を実施する場合は、児頭が嵌入(ステーション0)して十分下降していないことが条件とされている」。また、本件は初産婦で遷延といえず、急速分娩術を直ちに試みる必要はなかったから、後方後頭位と分かつたときも待機が第一選択であり、吸引分娩・鉗子分娩を選択することはこの点からも誤っていたと主張した。鑑定結果は、ほぼ原告側の主張に沿うものであった。

参考文献は、ガイドライン、基本教科書のほかは、医療事故情報センターの鑑定母集の産科事件の鑑定書、産婦人科研修ノート(診断と治療社)、鑑定からみた産科医療訴訟(日本評論社)をよく参照させていただいた。



法曹実務教育研究センター共催  
公開講演会 (参加無料)

# 医療裁判・患者の人権 —その共有と伝承

講師 加藤 良夫 氏 (弁護士、南山大学法務研究科教授)

今回の講師は、1974年以来これまで、弁護士として、医療被害者の救済、患者の人権の確立、医療の安全と質の向上のために活動するとともに、2004年4月以降は、南山大学法科大学院で実務家教員の一人として、若い法曹の養成にも取り組んできました。

講師がこの3月末に大学を定年退職するにあたり、南山大学では2017年2月25日(土)午後3時から「最終講義」が予定されています。これを法曹実務教育研究センターは共催し、公開講演会とすることとなりました。

日時：2017年2月25日(土)

15:00~16:40

場所：南山大学 A棟3階 A31教室

地下鉄名城線八事日赤①出口を出て北へ徒歩約8分で  
南山大学の山手通門があります。

そこから西へ2分ほど上がると右手にA棟があります。

問合せ先：〒466-8673

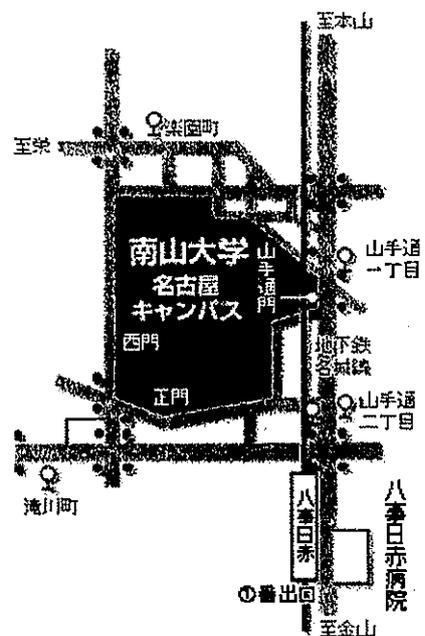
名古屋市昭和区山里町18番地

南山大学法曹実務教育研究センター

TEL：052-832-8197

E-mail：housou-jitsumu@nanzan-u.ac.jp

URL：http://www.ic.nanzan-u.ac.jp/HOUSOU/





# 医療事故情報センター刊行物 申込書

\*送付手数料別途

## 鑑定書集 (税別)

vol. 4 6,000円	(冊)	vol. 12 6,000円	vol. 18 5,200円	vol. 24 6,000円
vol. 5 6,000円		vol. 13 6,000円	vol. 19 6,000円	vol. 25 6,000円
vol. 8 6,000円		vol. 14 6,000円	vol. 20 6,000円	vol. 26 6,000円
vol. 9 6,000円		vol. 15 5,300円	vol. 21 6,000円	vol. 27 6,000円
vol. 10 6,000円		vol. 16 5,700円	vol. 22 6,000円	
vol. 11 6,000円		vol. 17 5,500円	vol. 23 6,000円	

- 異なる集を5冊以上お求めの場合、定価より10%割引、10冊以上は15%割引
- vol.15~27は略装、判決文併載
- vol.1, 2, 3, 6, 7は品切
- vol.5, 10は残部僅少
- 各集の掲載事例は医療事故情報センターホームページをご覧ください。

## 弁護士のための医療過誤訴訟法講座 講義録 各1,500円(税別) \*第18回は2,300円(税別)

第3回 「裁判経験に基づく医療訴訟」 稲垣喬 先生	04/09/11開催
第5回 「相談から訴訟まで 基礎編」 加藤良夫 増田聖子 柴田義朗	05/04/09開催
第8回 「医療編～臨床検査1 一生化学検査～」 小山進 先生	06/04/22開催
第9回 「医療編～臨床検査2 一動脈血ガス分析・末梢血・凝固系検査～」 小山進 先生	06/09/09開催
第10回 「患者側弁護士に求められる「弁護水準」」 安東宏三 先生	07/06/23開催
第11回 「医師尋問～反対尋問のコツとポイント～」 森谷和馬 先生 加藤良夫	08/01/26開催
第13回 「医療過誤訴訟における損害論」 山口齊昭 先生	10/10/02開催
第14回 「医療過誤訴訟における立証責任」 円谷峻 先生	11/01/22開催
第16回 「医療過誤訴訟における自己決定権の役割と機能」 赤松岳 先生	12/01/21開催
第17回 「①医療行為の適応と説明義務の牽連関係 ②裁判上の鑑定と私的鑑定意見書の使い方について」 小笠豊 先生	12/09/08開催
第18回 「担当弁護士から学ぶ医療過誤訴訟」 安東宏三 先生 佐野久美子 先生 青島明生 先生*	13/01/19開催
第19回 「医療過誤冬の時代における最高裁判例」 小林洋二 先生	14/01/25開催
第20回 「担当弁護士から学ぶ医療過誤訴訟」 森谷和馬 先生 鈴木俊 先生 柴田義朗	15/01/17開催

\*第1, 2, 12回は品切

## シンポジウム報告 各500円(税別) \*'00, '10, '11シホ'は1,000円(税別)

'93シホ 医療被害者の救済をめざして	(冊)
'94シホ 裁判官はどのように訴訟をとらえているか	
'95シホ 証拠保全について考える	
'96シホ 医療は過ちから何を学ぶか	
'97シホ 医療の質評価と事故防止	
'98シホ 医療被害者の救済システムを考える	
'99シホ 医療の安全を求めて	
'00シホ 医療被害者の救済をめざして(10周年記念)*	
'01シホ 医師の研修制度について考える	
'02シホ 医療事故情報をめぐる諸問題	
'07シホ 安全な産科医療をめざして	
'08シホ 死因究明制度を考える	
'09シホ 院内メディエーターのあり方を考える	
'10シホ 多様化する患者側弁護士の役割を果たすために(20周年記念)*	
'11シホ 医療事故調査のための第三者機関の創設を願って	

\*'92, '03~'06は品切

## 症例報告集 第5集:300円(税別) 第7集:500円(税別)

医療過誤事件 症例報告集 第5集*	(冊)
医療過誤事件 症例報告集 第7集*	

\*第1集~第4集、第6集は品切  
\*第5, 7集は残部僅少

## センターパンフ 各100円(税別)

センターパンフ2 医療事故の法律相談と調査のはなし	(冊)
センターパンフ5 弁護士の頼み方	

\*センターパンフ1, 3, 4は品切  
\*各々100冊以上お求めの場合2割引

## 機関紙 センターニュース

毎月1日発行 年間購読料 3,000円(税別、送料込)	
内容: ドクターインタビュー、判決速報、症例報告 等	
H28年度 購読申込	する
見本誌希望(無料)	する

必要項目をご記入の上、FAX(052-951-1732)願います。

請求書・振替用紙同封でお届けします。電話、郵送でも承ります。

〒	
ご住所	
電話	
お名前	

お申込先  
医療事故情報センター  
〒461-0001  
愛知県名古屋市東区泉一丁目1番35号  
ハイエスト久屋6階  
TEL:052-951-1731 FAX:052-951-1732  
E-mail:mmic@nifty.com

## 鑑 定 書 集

vol.27

2016年3月1日発行 お申込は裏面をご利用下さい。

## 推薦

日本学術会議元会長、政策研究大学院大学教授<<http://www.kiyoshikurokawa.com/>>

黒川 清

医療過誤裁判で作成された実際の鑑定書が生みの形で編集された書物は大変貴重であり、医療過誤裁判を担当する裁判官や弁護士にとって文献的価値を有しているばかりでなく、鑑定書を書く立場の医師にとっても参考になると思われます。

## 掲載事例 全 19 件

## 小児科

- 判決 1 0歳男児が、看護師がスリングで抱っこ中に呼吸停止・心停止を起こし、蘇生はしたが、低酸素脳症により重度の脳障害が残った事例

## 外科

- 2 くも膜下出血に対する手術及びその後の未破裂脳動脈瘤に対する手術のいずれも不適切とされた事例  
3 胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術後に対麻痺が生じた事例  
4 進行性膵臓癌の患者が膵臓摘出手術を受けたが、成人呼吸窮迫症候群等に陥って死亡した事例  
5 閉塞性肥大型心筋症に対し僧帽弁輪形成術等の6つの手技を同時に行い、長時間体外循環、長時間大動脈遮断により低心拍出量症候群に罹患させ死亡に至らした事例

## 整形外科

- 判決 6 当時70歳の女性患者に対して脊柱彎曲異常に対する脊椎固定術（インストゥルメンテーション手術）を行った際、患者に術後感染を生じさせた事例

## 菌科

- 7 虫歯治療中、局所麻酔剤を原因とするアナフィラキシーショックにより死亡した事例（その1）  
8 虫歯治療中、局所麻酔剤を原因とするアナフィラキシーショックにより死亡した事例（その2）

## 麻酔科

- 9 分離肺換気麻酔の不十分なモニターと、術後の胸腔ドレナージの大気開放により換気不全をきたし、低酸素性虚血性脳症を生じさせた事例

## 内科

- 10 心筋梗塞との診断の下、メキシチール（キシロカイン）を5日間連続して投与した結果、心不全を来し死亡した事例  
○ 判決 11 主病変である椎骨脳底動脈内膜炎の原因疾患が特定できず、敗訴となった事例  
12 健康診断時に胃癌見落としがあり1年3か月後に死亡した事例（その1）  
13 健康診断時に胃癌見落としがあり1年3か月後に死亡した事例（その2）  
14 健康診断時に胃癌見落としがあり1年3か月後に死亡した事例（その3）  
15 健康診断時に胃癌見落としがあり1年3か月後に死亡した事例（その4）  
16 閉塞性動脈硬化症により足趾に病変のある患者に対し、血行再建術を検討せず、患部にラップ療法を実施した後、敗血症発症により左大腿切断となった事例  
17 胃カメラ検査での胃がんの見落としについて注意義務違反が認められ、患者の死亡時点においてなお生存していた相当程度の可能性が認められた事例（その1）  
○ 判決 18 胃カメラ検査での胃がんの見落としについて注意義務違反が認められ、患者の死亡時点においてなお生存していた相当程度の可能性が認められた事例（その2）  
19 採血時に刺入したままの針を動かして血管を探る行為により生じた右手小指が動かせなくなるなどの症状につき、反射性交感神経性ジストロフィー（RSD）の罹患が認められた事例

○ 判決 : 判決文併載

定価 6,000円(税別)  
\* 送付手数料別途  
付録 該当判決文併載  
キーワード索引  
類似判例付診療科別索引



2017.1.28

第23回 弁護士のための医療過誤訴訟法講座  
アンケート用紙

今後の「弁護士のための医療過誤訴訟法講座」への要望事項  
(希望する講師、テーマなど)

お名前 \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ 期)  
( \_\_\_\_\_ 弁護士会)

