

ガイドラインが診療当時の医療水準を示すものではない と判断された1例

メディカルオンライン医療裁判研究会

【概要】

B型肝炎ウイルスの感染歴を有する患者(男性, 昭和16年11月生)が, 悪性リンパ腫の治療のため, 免疫抑制作用を有する薬剤の投与を繰り返し受けたところ, 肝内に残存するウイルスが免疫抑制により再活性化してB型肝炎を発症し, 肝不全によって死亡した。

これに対し, 患者の遺族は, 抗がん剤治療中に血中のウイルス量を定期測定してモニタリングし, ウイルスが検出された時点でただちに抗ウイルス薬の投与を開始すべきであったと主張して損害賠償を求めた。

キーワード: ガイドライン, B型肝炎, 悪性リンパ腫, エンテカビル, リツキシマブ

判決日: 大阪地方裁判所平成27年11月25日判決

結論: 請求棄却

【事実経過】

年月日	経過
平成21年8月 ～11月18日	患者Aは, 平成21年8月後半頃から疲れがたまる, 9月初旬頃から動くのがつらい等の自覚症状を覚え, 10月2日, 悪性腫瘍のスクリーニングのためのPET-CT検査を受診したところ, 下腹部(右総腸骨動脈と椎体の間)に腫瘍が認められた。 その後, Aは大学医学部附属病院であるH病院に入院し腫瘍組織の精査を受け, 11月18日頃, 悪性リンパ腫の一種であるびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)に罹患していると確定診断された。
11月26日	Aは血液腫瘍内科に転科した。 B型肝炎ウイルス関連の抗原・抗体検査が実施され, HBc抗体は高力価陽性, HBs抗原およびHBs抗体は陰性であった。
11月27日	Aの病期はIII期である可能性が高いと診断された。 また, HBV-DNA定量検査およびHBe抗原・抗体検査のための採血と検査依頼が行われた。 H病院の医師は, Aに対し病状および治療について説明を行った。 その際に用いられた説明書には, <ul style="list-style-type: none">・ DLBCLに標準的といわれる化学療法であるCHOP療法に類似した治療を行うこととしている, 胃がんや大動脈弁不全症に対する手術後であるなど余病があるので標準より難しい治療になる・ CHOP療法にリツキシマブを組み合わせることで治療成績の改善が見込まれる, ただしB型

	<p>肝炎キャリアの患者はB型肝炎が再燃する可能性があるためB型肝炎の評価とリツキシマブの投与について検討が必要である</p> <ul style="list-style-type: none"> ・化学療法は数クール繰り返し行い回数は効果と副作用を見て判断することになる ・この治療による副作用と合併症としてB型肝炎キャリアの患者の場合に肝炎が再燃し場合によっては劇症化することがある <p>旨が記載されていた。 その後悪性リンパ腫に対する治療としてTHP-COP変法の第1クールが開始された。</p>
12月2日	11月27日に採取したHBV-DNA定量検査の結果が「ケンシュツセズ」であったことが報告された。
12月3日	H病院の医師はAに対しリツキシマブの投与に関する説明を行った。 その際に用いられた説明書には、「リツキシマブの投与による副作用の1つとしてB型肝炎の再燃がある、HBV-DNAが陰性であったのでリツキシマブの投与は可能であると考え、ただし、肝炎が劇症化すると致命的になる可能性もあるので定期的にフォローを行う」旨が記載されていた。
12月11日	リツキシマブの投与が行われた。
平成22年 1月12日	THP-COP変法の第2クールが開始された。
2月頃	Aに心不全の増悪がみられたためTHP-COP変法の継続は困難と判断され、放射線治療が開始されることとなった。
4月12日 ～4月26日	リツキシマブの投与が行われた。
6月3日	Aは5月末頃から神経症状が発症増悪し、MRI検査の結果、右小脳に病変が発見された。そこで、悪性リンパ腫再発による脳腫瘍の疑いで血液腫瘍内科に緊急入院した。
6月17日～	6月16日の血液検査でフィブリノゲンの低下が認められたためHBV関連の抗原・抗体検査、HBV-DNA定量検査が行われた。 その結果、HBc抗体は10.0S/CO未満、HBs抗原およびHBs抗体は陰性、後日検査結果が得られたHBV-DNAは、「(+)<2.1 Logコピー/mL」とされた。しかし抗ウイルス薬の投与はされなかった。 その後、7月5日までにフィブリノゲンの値は回復した。
7月5日 ～7月26日	リツキシマブの投与が行われた。
平成23年 2月3日～7月	Aは、悪性リンパ腫が多発性に再発したと診断されTHP-COP変法(第1～第5クールはTHP-COP変法で、第6クールはCOP変法)、リツキシマブの投与等の治療が行われた。 なお、この間HBV-DNA定量検査は行われていない。
10月5日～	Aが、血液腫瘍内科外来を受診したところ、AST/ALTが75/54と上昇しており、HBV関連の抗原・抗体検査およびHBV-DNA定量検査が実施された。 検査の結果、HBs抗原が5000U/mLを超えていることが確認されたため、H病院の医師は、悪性リンパ腫に対するリツキシマブを含む化学療法によりHBVが再活性化したものと考え、Aに消化器内科受診を指示した。また、6日までにHBV-DNA定量検査の結果が判明し、定量上限である9.0を超えていた。 AはHBV再活性化による肝炎を発症したと判断され、核酸アナログ薬の一種であるエンテカビル投与を受けるようになった。

11月19日

Aは、平成23年11月中旬より肝不全が顕著となり死亡した。

【補足：免疫抑制・化学療法により発症する B型肝炎対策ガイドライン】

同ガイドラインは、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会と「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班が、専門誌「肝臓」に寄稿した合同報告において発表されたものであり、「肝臓」の2009年1月号に掲載された。

同ガイドラインには、要旨以下の内容が記載されている。

まず、免疫抑制・化学療法を行う全ての症例に対し、スクリーニング検査として、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体検査を実施する。

①HBs 抗原が陽性の場合には、さらに HBe 抗原、HBe 抗体および HBV-DNA 定量検査を実施した上、基本的に核酸アナログ製剤の予防的投与を実施する。

②HBs 抗原が陰性で HBc 抗体および HBs 抗体がいずれも陰性の場合には、通常に対応とする。

②¹ HBs 抗原が陰性で HBc 抗体または HBs 抗体のいずれか一方または双方が陽性、すなわち感染既往例と判断される場合には、さらに HBV-DNA 定量検査を実施し、HBV-DNA が陽性(検出感度以上)の場合には核酸アナログ製剤の予防的投与を行う。一方、HBV-DNA が陰性(検出感度未満)の場合には、HBV-DNA を毎月1回モニタリングしながら、陽性化した時点でただちに核酸アナログ製剤を投与する。

なお、リツキシマブ・ステロイド使用例や造血細胞移植例は、HBV 再活性化の高リスクであり注意が必要であることが、注において記載されている。

【争点】

- ・ 本件患者の HBV-DNA が検出された時点で核酸アナログ製剤の投与を開始すべき注意義務を負っていたか

【裁判所の判断】

原告は、「免疫抑制、化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」(以下、「本件ガイドライン」という)が、公表当時までに既に普及していた知見に基づいて作成されたものであることを前提に、本件診療の当時、本件ガイドラインに従うことが被告病院における医療水準であり、平成 22 年 6 月 17 日採取の血清中の HBV-DNA が陽性であったことが判明した時点で、ただちに核酸アナログ製剤の投与を開始すべき注意義務があったと主張した。

これに対し、裁判所は、概要以下のとおり判断した。

1. 本件ガイドラインが作成・公表当時の医学的知見 についての検討

ア) HBV 再活性化についての知見

本件ガイドラインが作成・公表された当時、免疫抑制、化学療法により、非活動性 HBV キャリアおよび HBs 抗原陰性の既往感染者の HBV 再活性化が生じ得ることは、既に確立、周知された知見であった。

イ) 核酸アナログ製剤の HBV 再活性化に対する 予防的投与ないし肝炎発症前の早期投与の有 効性に関する臨床知見

次に、本件ガイドラインが作成・公表された当時、非活動性 HBV キャリアまたは HBs 抗原陰性の既往

感染者に対し免疫抑制，化学療法を行うに際し，これらの療法に先立ちまたはこれらの療法と同時に予防的に核酸アナログ製剤の投与を開始し，あるいは肝炎発症前の早期に投与を開始することにより，HBV 再活性化による肝炎やその劇症化を防止し得るとの臨床的な知見が既に確立していたかについて検討する。……厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会は，平成 18 年度から，全国の施設へのアンケート調査により劇症肝炎の症例について調査し，平成 19 年度には平成 18 年の発症例について調査，解析したところ，その報告書には，①平成 18 年の劇症肝炎発症例 73 例のうち，B 型肝炎キャリアの症例 6 例は全例が死亡に至っており，うち 5 例では核酸アナログ製剤の投与が行われていた旨の記載がされている。また，上記報告書には，考察として，②HBV を原因とする症例に対しては全体の 89%で核酸アナログ製剤の投与が行われており，投与開始時期も脳症発現前の症例が多かったが，これらが必ずしも予後の改善につながらず，特に免疫抑制・化学療法後に発症する HBV 再活性化症例では，肝炎発症後にラミブジン治療を開始しても劇症化を必ずしも阻止できていないことから，今後は予防投与や肝炎発症前の早期投与を目指した治療指針の確立が必要と思われる旨が記載されている。

上記①および②は，肝炎発症後の治療的介入の効果が十分でないこと，したがって，核酸アナログ製剤の投与を予防的にないし早期に開始することが劇症肝炎の防止および救命の観点から有利であるとの仮説が合理性を有することを示すものとはいえるが，結局のところは，これらの点から，予防的投与ないし早期投与の有効性を確認し，そのような治療指針を確立する必要性が述べられていると解されるところであり，臨床の現場において行われるべき確立した治療指針を具体的に述べたものとはいえない。

そして，以上の他には，本件全証拠を検討しても，核酸アナログ製剤の予防的投与ないし早期投与の

有効性について，本件ガイドラインの作成・公表当時に，既に確立されていたと認めるに足りる知見は見当たらない。

かえって，本件ガイドライン公表後の事情として，①医学誌の平成 24 年 2 月号に掲載された論文に，厚生労働省の研究グループにおいて核酸アナログ製剤の予防的投与による劇症化防止効果について前方視的臨床研究の方法で検証作業中であるとの趣旨の記載があること，②同年 10 月に実施された日本血液学会学術集会の講演録にも，厚生労働省の研究グループにおいて，HBs 抗原陰性の HBV 既往感染者について B 細胞性悪性リンパ腫に対するリツキシマブおよびステロイドを併用した化学療法を行う場合の HBV-DNA モニタリングの有効性を検証するための多施設共同臨床研究が進行中である旨の報告があることは，本件ガイドラインが作成・公表された当時には，核酸アナログ製剤の予防的投与ないし早期投与の有効性に関する知見が未だ確立されたものではなかったことを示すといえる。

ウ) de novo B 型肝炎が生ずる頻度についての知見

本件ガイドラインが作成・公表された当時，リツキシマブとステロイドを併用した化学療法において de novo B 型肝炎が生ずる頻度が十分に明らかになっていたとまではいえない。

エ) 本件ガイドライン作成・公表当時の医学的知見および本件ガイドラインの性格についての評価

以上によれば，本件ガイドラインが作成・公表された当時，非活動性 HBV キャリアまたは HBV 既往感染者に対し免疫抑制，化学療法を行うに際し，核酸アナログ製剤を予防的に投与すれば，HBV 再活性化が生じない可能性が高いことを根拠付ける相応な知見があったと解する余地はあるものの，特に，HBV 既往感染例に関しては，核酸アナログ製剤の予防的投与ないし早期投与によって得られる効用の

程度と、その投与によって生ずるリスク等の程度を比較考量するために必要な知見が確立していたとはいえないのであって、臨床の現場において具体的な治療に結びつけることが可能な程度にまで確立した知見が存在したと認めることはできない。

そうすると、本件ガイドラインは、作成・公表の当時に確立、周知されていた知見を取りまとめた性格のものではなく、HBV再活性化防止のため今後行うべき診療、治療を検討、検証していくための案を提示したものであると認めるのが相当である。

2. まとめ

以上によれば、H 病院の大学医学部付属病院としての性格を考慮しても、本件診療においてリツキシマブの投与が開始された平成 21 年 11 月から、平成 23 年 9 月 29 日の 12～28 週前頃までの当時において、HBV 既往感染者に対しリツキシマブの投与を行うに当たり、本件ガイドラインに従った HBV-DNA のモニタリングおよび肝障害発症前の HBV-DNA 検出の時点で核酸アナログ製剤の投与を開始することが、被告病院における医療水準であったということとはできない。

【コメント】

1. さまざまな診療ガイドライン

平成 8 年以降、厚生労働省が根拠に基づく医療 (EBM) の重要性を掲げ診療ガイドライン作成の必要性を指摘したことを受け、日本国内でガイドラインの策定作業が進められ、現在では多くの種類のガイドラインが作成されるに至った (Minds ガイドラインセンターホームページによれば、平成 23 年以降に発行されたガイドラインだけでも 400 を超えるガイドラインが発行されている)。これらのガイドラインは、医療従事者の多大な努力と医療を前進させようとする不断の取り組みがもたらした成果であると言える。

もっとも一口にガイドラインといっても、その形式や

性質はさまざまである。例えば、診療ガイドラインと関連情報の提供を主な事業とする Minds は、診療ガイドラインを「診療上の重要度の高い医療行為について、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と位置づけ、その策定方法について「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」で一定の方向性を示している。しかし、現実には Minds の案内する方法によらずに策定されたガイドラインも多く存在しており、その目的も新規の治療法を世間に広める目的であったり、専ら専門的医療機関のみを対象とするものであったりとさまざまである。

ところで医療訴訟では、ガイドラインが医療機関の行った診療行為の過失の有無を評価するための証拠として利用されることが多い。このようなガイドラインの用いられ方について、医療機関関係者からは、「そもそもガイドラインに記載されているのは最善の医療であり順守すべき基準を示すものではない」「ガイドラインはあり得る治療方針の一例を示すに過ぎず他の治療法を否定するものではない」といった反発が示されることがある。

しかしながら、ガイドラインの性質が上述のとおり多様である以上、ガイドラインに対して一般論で議論をすることにはあまり意味が無い。むしろ問題となっているガイドラインについて、その体裁、根拠となる文献等からその位置付けを個別に検討することが必要であると言える。

本裁判例は、患者側から提出されたガイドラインに記載された治療が、必ずしも本件診療当時の医療水準を示すものではないことを示した事案であり、ガイドラインに対する裁判所の評価の仕方を知りうえて参考になると考え紹介する次第である。

2. 医療訴訟における診療ガイドラインの評価と本件ガイドラインについて

裁判例では、診療ガイドラインについて、「一般に診療ガイドラインは、作成時点で最も妥当と考えられ

る手順をモデルとして示したものである」などと評価され、「具体的な医療行為を行うにあたって、ガイドラインに従わなかったとしても、ただちに診療契約上の債務不履行または不法行為に該当すると評価することができるものではないが、当該ガイドラインの内容をふまえた上で医療行為を行うことが必要であり、医師はその義務を負っていると解される」などと判示されることがある（[「診療ガイドラインと法的責任について」大阪地裁平成19年9月19日判決](#)、[「医療水準の認定におけるガイドラインの位置付け」大阪地裁平成21年11月25日判決](#)）。

また、医療裁判に関する文献の中には「各学会が発表するガイドラインは、専門家が議論し有効性と安全性を検討したうえでまとめられるもので、策定時点における望ましい治療法あるいは標準的治療法を示すものである。したがって、医療水準を認定するための資料としては最も利用しやすいものといえる」などと説明するものもあり（秋吉仁美 編著. 医療訴訟. 東京: 青林書院: 2009.）, 医療水準を判断するための資料としてガイドラインが重視されることが示されている。

これらの裁判例や医学文献の記載からすると、本件は、ガイドラインで推奨されていた核酸アナログ製剤の予防的投与がなされていないため医療機関の過失が認定されるようにも思える。

しかしながら、上記裁判例や文献の文脈で重視されているのは、単にガイドラインという名称が付されている文献という点ではない。そうではなく、当該分野の専門家によって有効性と安全性が検証されその実効性が確認されたうえで望ましい治療法あるいは標準的治療法として提示された資料である、という点である。

そこで、問題となっているガイドラインがそのような性質に当てはまるか否かという点は別途検討される必要がある。

この観点で本件について見ると、本件で問題となったガイドラインは、作成主体こそ当該分野の専門

家であると考えられるものの、学会を通じて組織的に検証発表されたガイドラインとはなっていない。また記載された知見の有効性と安全性についても、文献のエビデンスレベルに踏み込んで推奨度を示すといった体裁にはなっていなかった。

むしろ、核酸アナログ製剤の投与によって HBV 再活性化防止に良好な効果が得られるかという点については、①ガイドライン発表時点で国内の調査資料が十分に揃っていない、②本件ガイドライン公表後の厚生労働省研究グループの発表で、核酸アナログ製剤の予防投与による劇症化防止効果について前方視的臨床研究の方法で検証作業中であると言及されている、等の事情が裁判で認定されている。これらの事情は、本件ガイドラインが、策定時に確立した医学的知見を整理して作成されたものではなく、あり得る治療法の一つを提言したものに過ぎないことを示しており、本件ガイドラインに記載された治療が診療当時の医療水準を示すものではないと判断した裁判所の結論に異論はないであろう。

3. 最後に

医療裁判では、ガイドラインに従った内容の医療が行われていないことについて問われることは多く、ともすればガイドラインという文献のみで過失の有無が評価されていると思われることがあるかもしれない。

しかしながら実際は、本裁判例で紹介したとおりガイドラインに記載された内容が医療水準と言えるかという点について踏み込んだ議論がされている。結局、ガイドラインに記載があるか否かという点ではなく、医学的に合理的な根拠のある医療を行ったかが重要であるということをお覚えておいていただきたい。

【出典】

- ・ 裁判所ホームページ

【参考文献】

- 秋吉仁美 編著. 医療訴訟. 東京: 青林書院: 2009.
- 高橋 譲編著. 裁判実務シリーズ 5 医療訴訟の実務. 東京: 商事法務; 2013.
- Minds ガイドラインセンターホームページ

【メディカルオンラインの関連文献】

- [\(1\) B 型肝炎ウイルス再活性化と予防対策ガイドライン***](#)
- [がん化学療法による HBV 再活性化***](#)
- [悪性リンパ腫***](#)
- [B型肝炎の抗ウイルス治療の進歩***](#)
- [1. B型肝炎ウイルスマーカー ここがキモ***](#)
- [B型肝炎診療のトピックス***](#)

「*」は判例に対する各文献の関連度を示す。