

ヒト乾燥硬膜移植による CJD 事件

ヒト乾燥硬膜使用患者に発症した CJD

CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）や BSE（ウシ海綿状脳症）の原因は、DNA も RNA も持たない「プリオン」と呼ばれるたんぱく質が原因であることが明らかになっている。CJD は、異常プリオンにより引き起こされる記憶障害、歩行・視力障害等の精神・神経症状を生じ、数か月で無動・無言状態となり、数年で死亡する原因不明の疾患であり、難病に指定されている。CJD は極めて稀な病気で、通常、弧発型 CJD は 100 万人に 1 人しか発生しないはずである。しかし、CJD が特定の手術を受けた患者に高頻度で発生することが明らかになり、その原因が、脳外科手術の際に用いるヒト乾燥硬膜であることが明らかになった。

ヒト乾燥硬膜とは、外傷や開頭手術などによって硬膜（大脳を覆う一番外側の膜）が損傷された場合に補填するためのもので、薬事法上は医療機器（以前は医療用具と呼ばれていた）として規制される。わが国では、1973 年以来ドイツから輸入されていた。その後、CJD の発生が明らかになり、WHO のヒト乾燥硬膜の使用停止の勧告を受け、1997 年 3 月に回収の緊急命令が出された。医療用具として輸入販売承認を得ていた製品は 2 種類あったが、CJD の発症が問題になったのは一製品のみで、輸入総数は 40～50 万枚といわれている。

伝わらなかったヒト乾燥硬膜による CJD 発症の危険性

CJD の承認から回収の緊急命令に至るまでの経緯は、以下のようなものである。

ヒト乾燥硬膜が承認されたのは 1973 年で、プリオンそのものの存在すら知られていなかった頃の承認である。当時、微生物汚染管理としての滅菌処理については承認の段階でも注意していたが、プリオンのような微生物といえるのかどうかも分からない、未知の感染性の物質が存在するとは考えもしなかったものと思われる。

その後、1987 年 2 月 6 日には、世界で初めてのヒト乾燥硬膜移植歴のある患者の CJD 発症報告が CDC（米国疾病対策予防センター）の MMWR（週報）に掲載された。同年 4 月には、米国 FDA は特定ロットのヒト乾燥硬膜製品の廃棄を勧告していたが、わが国ではなお、ヒト乾燥硬膜移植手術が行われていた。同年 6 月には、MMWR の記事を国立予防衛生研究所（現 国立感染症研究所）で発行している「病原微生物検出情報」に掲載するかどうかを所内の編集会議で検討したが、掲載せずとの結論が出された。このような重要な情報であるにもかかわらず、国立予防衛生研究所から厚生省には情報提供されなかった。

その後、同年 10 月には、同じ国立予防衛生研究所の担当部長が「臨床とウイルス」という雑誌に MMWR の記事の要約を掲載したが、この重要な情報はやはり厚生省に情報提供されてはいない。すなわち、国立予防衛生研究所は厚生省の感染症関係の研究を担当している研究所であるにもかかわらず、厚生省本省の薬事行政を所管している部局にも、感染症対策を所管している部局にも何の情報提供も行われず、その情報は安全対策に活かされることはなかった。厚生省内での情報の共有化がされなかったことが、CJD 事件の大きな原因ともいわれている。

ヒト乾燥硬膜でCJD発症の危険性があるとの米国の情報は、国立予防衛生研究所以外ではつかんでいなかったため危険性は認識されず、同年10月、翌年（1989年）1月23日にもヒト乾燥硬膜移植手術が行われた。更に1月27日には、世界で第2例目のヒト乾燥硬膜移植歴のある患者のCJD発症が報告された。原因が不明であったCJDであるが、1996年にはCJDの発症原因に関するプリオン仮説が定説化した。

1996年、厚生省のCJD等緊急全国調査研究班の中間報告で、766例のCJD患者のうち28例がヒト乾燥硬膜移植歴ありとの報告がなされた。そして、1997年には、WHOがヒト乾燥硬膜の使用停止を勧告し、厚生省は薬事法に基づきヒト乾燥硬膜の回収を緊急命令した。

生物由来製品に対する審査・安全体制の見直し

ヒト乾燥硬膜によるCJD事件は、生物由来製品の安全性確保の重要性をわれわれに知らしめた。その経緯をみると、ヒト乾燥硬膜という医薬品ではなくて医療用具の分類で、生物由来製品が承認され使われていた。従来の医薬品を基本とした審査や安全体制とは異なる部分から問題が起きたわけである。当時、医療用具の審査や安全対策は医薬品に比べるとまだまだ未整備なところも多く、また、企業の安全対策に関する体制も医薬品に比べると相当に弱体だったことをCJD事件はわれわれに教えている。

CJD事件は、審査や安全体制の問題として、①厚生省の組織内、組織間での連絡体制、危機管理体制が不十分である、②諸外国からの安全性等に関する情報が厚生省内で組織的に収集・評価されていない、③医療用具の承認審査体制、安全体制は医薬品に比べると不十分である、④最新の科学的知見が迅速に承認審査や安全対策に活かされない、⑤製造方法やドナースクリーニング、不活化・滅菌処理などに関する承認審査が不十分である、⑥生物由来製品に対する安全性確保体制が不十分である、⑦プリオンのような未知の病原体・病原物質に対する備えが不十分である、⑧生物由来製品による感染健康被害に対する救済制度が不備である、ことなどが明らか

になった。

ヒト乾燥硬膜については、プリオン汚染の可能性を何時の段階で知ることが出来たのか、また、CDCやFDAが危険性を警告したのを、何時の段階で知りえたのか、また、知った後でどのような措置を講じたのかなどが問題となった。そもそも20年近く前に承認された、ヒト乾燥硬膜などというヒト材料を用いた、古い医療用具がドイツから大量に輸入され使用されていたことを、ほとんどの審査や安全対策の担当者は認識していなかったというのが実情と思われる。このような製品の洗い出しは、2003年7月に施行された薬事法改正時に、生物由来製品に対する安全対策を強化する際に行われている。

また、厚生省の感染行政を支えるべき国立予防衛生研究所の職員がCDCにおける警告の事実を知っていたにもかかわらず、本省の担当部局には伝えなかったことなど、審査や安全対策のみならず、医療や行政機関の危機管理体制の不備も明らかにした。これに対しては、厚生省内の健康危機管理体制の強化策が講じられた。

更には、外国の製造業者における生物由来製品の製造管理のずさんさも明らかになった。製造業者のドナースクリーニングが不適切で、CJD患者やその疑いのある患者を原料段階で排除する手順は極めてずさんであったことも調査で明らかになった。

CJD事件は、医療の問題も提起している。実はヒト乾燥硬膜の半分以上はわが国に輸出されており、医原性のCJDのほとんどがわが国だけで報告されている原因はそんなところにあるようである。なぜ、わが国だけがヒト由来製品であるヒト乾燥硬膜をそれほど多く手術に使用していたのか、疑問が残るところである。医療の場では、ヒト乾燥硬膜のような医療用具に分類されるものは単に材料として扱われており、ヒト由来であるとの認識は どうも希薄だったのではないと思われる。カルテなどへの製造番号や製品名の記録も必ずしも厳密に行われていないことも原因究明を困難にした。この点は、薬事法改正で使用段階の記録管理も強化された。

（土井 脩 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長）