

## 主 文

原告らの請求をいずれも棄却する。

訴訟費用は原告らの負担とする。

## 事 実 及 び 理 由

### 第1 請求

1 被告は、原告Aに対し、6642万1097円及びこれに対する平成23年11月20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Bに対し、2214万0366円及びこれに対する平成23年11月20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Cに対し、2214万0366円及びこれに対する平成23年11月20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 被告は、原告Dに対し、2214万0366円及びこれに対する平成23年11月20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

原告らは、被告が開設する病院において診療を受けた患者の相続人らである。

上記患者は、B型肝炎ウイルスへの感染歴を有していたところ、上記病院において、悪性リンパ腫の治療のため、強力な免疫抑制作用を有する薬剤の投与を反復して受けた。

本件は、原告らが、上記の治療に当たっては、肝内に残存するウイルスが免疫抑制により再活性化する可能性があり、再活性化が生ずればこれによる肝炎が劇症化して死に至る危険性が高いことに鑑み、一般公表されていたガイドラインに従い、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直ちに抗ウイルス薬の投与を開始すべき注意義務があったのに、上記病院の医師らがこれを怠ったため、上記患者がB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症し、肝不全により死亡したと主張して、被告に対し、主位的に不法行為、予備的に債務不履行に基づき、法定相続分に応じ、損害賠償金計1億3284万2195円及び

これに対する平成23年11月20日（上記患者が死亡した日の翌日）から各支払済みまで年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。

1 争いのない事実等（証拠等の記載のない事実は、当事者間に争いが無い。なお、診療経過については、争いのない部分であっても、原則として、診療録等の証拠を付記して、その頁数を示す。）

(1) 当事者等

甲（以下「本件患者」という。）は、昭和16年11月生の男性である。

原告Aは、本件患者の妻であり、原告B、原告C及び原告Dは、いずれも本件患者の子である。

被告は、E大学医学部附属病院（以下「被告病院」という。）を開設する法人である。

(2) 本件患者の既往症（乙A1〔6, 7, 12, 13頁〕）

本件患者は、49歳時及び54歳時に、それぞれ一過性脳虚血発作を発症し、61歳時に、狭心症に対し経皮的冠動脈形成術を受けた。

本件患者は、被告病院において、平成15年12月、胃がん及び胆石に対し、幽門側胃切除術及び胆のう摘出術を、平成16年3月、大動脈弁閉鎖不全及び心房細動に対し大動脈弁置換術及びMaze術（心房細動に対する手術の一種）を、平成21年5月、腹部大動脈瘤に対しステント留置術をそれぞれ受けた。

その後、本件患者は、胃がんの既往については被告病院消化器外科において経過観察を受け、大動脈弁置換術等及びステント留置術の既往については、抗凝固薬であるワーファリンを服用しつつ、被告病院心臓血管外科及び循環器内科において経過観察を受けていた。

(3) 診療経過の要旨

本件患者に対する平成21年10月以降の診療（以下「本件診療」という。）の主な経過は、下記のとおりである。また、本件診療中の血液検査における主な検査項目の結果は、下記のものを含め、別紙1のとおりである。

ア 悪性リンパ腫の診断及び1回目の入院治療

(ア) 本件患者は、平成21年8月後半頃から疲れがたまる、同年9月初旬頃から食事がとりづらい、動くのがつらい等の自覚症状があった。同年10月2日、F病院PETセンターにおいて、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、ブドウ糖消費が多いことを示すFDG集積を伴う5cm×3cm大の腫瘤が認められ、精査を勧められた。（乙A1〔21頁，25頁〕）

(イ) 本件患者は、同月13日、被告病院で腹部CT検査を受けた結果、仙骨前面に5cm×3.5cm大の軟部腫瘤が認められた。（乙A1〔22頁〕，乙A2〔8～9頁〕，乙A6の1の3）

本件患者は、同月14日から、被告病院の消化器外科、循環器内科、心臓血管外科の各外来を受診し、悪性リンパ腫の可能性もあると判断され、同月28日、院内紹介により血液腫瘍内科外来を受診した。同日の血液検査の結果、悪性リンパ腫の腫瘍マーカーであるsIL-2R（可溶性インターロイキン2受容体）の値は853U/m1（以下単位省略。被告病院における基準値は145～519）であった。（乙A1〔22頁，23頁，26頁〕，乙A2〔103頁〕，乙A7の1，乙B33，乙B34，弁論の全趣旨）

同年11月4日の腹部MRI検査の結果、腫瘤が7cmに増大していることが認められた（乙A1〔27頁〕，乙A2〔10頁〕）。

本件患者は、同月6日、検査目的で腫瘍組織を採取するための開腹手術に向けて消化器外科に入院し、同月11日、上記手術が実施された（乙A2〔2頁，8頁，39頁，42頁，98頁〕）。

同月18日頃、上記組織の病理検査の結果が判明し、本件患者は、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）と確定診断された（乙A1〔9～11頁〕，乙A2〔14頁〕）。

(ウ) 本件患者は、同月25日、血液腫瘍内科に転科し、G医師が主治医、H医

師が指導医となった（乙A2〔14頁，49頁〕，乙A4〔5頁〕）。

同月26日の血液検査の結果，sIL-2Rは2034，心不全のマーカーであるBNPは164.2pg/ml（以下単位省略。被告病院における基準値は40以下），腎機能の指標であるCr（クレアチニン）は1.39mg/dl（以下単位省略。被告病院における基準値は0.6～1.2），肝機能のマーカーである血清トランスアミナーゼは，AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）が26IU/l（以下単位省略。被告病院における基準値は40未満），ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）が9IU/l（以下単位省略。被告病院における基準値は40未満），LDH（乳酸脱水素酵素）は489U/l（以下単位省略）で高値であった（甲A2，乙A2〔51頁〕，乙A7の1，乙A12，乙B4，乙B10，弁論の全趣旨）。

さらには，同日，B型肝炎ウイルス（HBV）関連の抗原・抗体検査が実施され，HBc抗体は高力価陽性，HBs抗原及びHBs抗体は陰性であった（甲A2，乙A2〔51頁〕）。

G医師は，同日，循環器内科に対するコンサルトを，同月27日，腎臓内科，心臓血管外科，消化器内科に対するコンサルトを行った（乙A2〔51頁，52頁〕）。

同日，HBV-DNA定量検査及びHBe抗原・抗体検査のための採血と検査依頼が行われた（甲A2，乙A7の1，乙B8）。

同日，CT検査の結果，腹部に11cm大の腫瘤が認められるとともに，胸水及び腋窩リンパ節の腫大が認められ，病期（後記争いのない事実等(4)ア(ウ)参照）は少なくともⅢ期である可能性が高いと診断された。また，Crが1.49と上昇していた。（乙A2〔52～53頁〕，乙A6の1の11，乙A7の1）

(エ) 同日，G医師及びH医師は，本件患者，原告A及び原告Bに対し，病状及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，DLBCLに標準的といわれる化学療法（薬剤の投与による治療法）であるCHOP療法（同時投与

する薬剤の組合せを示した名称。後記(4)イ(ア)参照。)に類似した治療を行うこととしている旨、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旨、CHOP療法にリツキサン(後記(4)イ(イ)参照)を組み合わせることで治療成績の改善が見込まれる旨、ただし、B型肝炎キャリアの患者はB型肝炎が再燃する可能性があり、B型肝炎の評価とリツキサンの投与について検討が必要である旨、化学療法は数クール繰り返して行い、その回数は効果と副作用を見て判断することになる旨、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、それが再燃し、場合によっては劇症化することがある旨の記載がある。(乙A2〔55頁, 56頁〕)

(ウ) 同日、悪性リンパ腫に対する治療として、THP-COP変法(CHOP療法の抗がん剤を一部毒性の弱いものに変更したTHP-COP療法の抗がん剤をさらに一部変更した化学療法。後記(4)イ(ア)参照。なお、各抗がん剤の投与量は、標準より減量された。)の第1クールが開始され、ステロイド薬であるプレドニンの投与が同日から連続5日間、抗がん剤であるピノルビン、エンドキサン及びフィルデシンの投与が同月30日に行われた(乙A2〔53頁, 57～60頁〕, 乙A4〔6～7頁, 13頁〕, 乙A9)。

(エ) 同年12月2日、同年11月27日に採取した血液の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(甲A2, 乙A2〔63頁〕)。

(オ) G医師及びH医師は、同年12月3日、本件患者、原告A及び原告Bに対し、リツキサンの投与について説明を行った。その際に用いられた説明書には、リツキサン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旨、HBV-DNAが陰性であったのでリツキサンの投与は可能であると考える旨、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る。(甲A3, 乙A2〔64頁, 212頁〕)

(カ) 同月11日、リツキサンの投与が行われた(乙A2〔69～71頁〕, 乙

A 9)。

(ケ) 同月 14 日頃から発熱があり、同月 17 日、間質性肺炎が認められたため、悪性リンパ腫の治療を中断し、肺炎について抗生剤の投与をしつつ原因の検索が行われたところ、真菌の一種であるアスペルギルスへの感染が最も疑われた(乙A2 [71～89頁]、乙A4 [7頁]、乙A9)。

(コ) G 医師は、平成 22 年 1 月 4 日の s I L-2 R が高値 (1893) であったこと、同月 6 日の胸腹部 C T 検査において肺炎が軽快傾向であったことから、T H P-C O P 変法を再開し、プレドニンの投与を 3 日間に減量した上で第 2 クールを実施することとし、同日、その旨を本件患者、原告 A 及び原告 B に説明した(乙A2 [89～90頁]、乙A4 [29頁、802頁]、乙A6 の 2 の 3、乙A7 の 1)。

同月 12 日、T H P-C O P 変法の第 2 クールが開始され、ピノルビン、エンドキサン及びフィルデシンの投与が同日に、プレドニンの投与が同日から連続 3 日間行われた(乙A4 [7頁、1131頁]、乙A5 [1頁]、乙A9)。

(カ) 本件患者には、その後、心不全の増悪がみられ、G 医師及び H 医師は、同年 2 月頃、T H P-C O P 変法の継続は困難であると判断し、放射線照射による治療を検討し、本件患者及び原告 A は、同医師ら及び放射線科の医師らから説明を受け、最終的に同月 26 日に放射線治療について同意した(乙A4 [7～8頁、847～848頁]、乙A5 [14～47頁]、乙A6 の 2 の 9・13・14)。

本件患者には、同年 3 月 4 日までに、心不全症状の回復がみられ、同日から同年 4 月 8 日まで、放射線治療として、1 日 1 回 1.8 G r の照射が 25 回 (計 45 G y) 実施された。この間の同月 1 日の C T 検査の結果、腫瘍の大きさが治療前とほとんど変わらないか若干縮小しており、仮に放射線治療の効果がなければ腫瘍が増大するので、治療に反応していると判断された。(乙A5 [43頁、52～78頁])

(キ) 同年 4 月 12 日、同月 19 日及び同月 26 日、リツキサンの投与が行われ

た（乙A4〔8頁，628頁，1132頁，1134～1135頁〕，乙A5〔80頁，83頁，84頁，87頁，88頁〕，乙A9）。

（ヌ） 本件患者は，同年5月1日，退院した（乙A4〔8頁〕，乙A5〔78～90頁〕）。

#### イ 2回目の入院治療

（ア） 本件患者は，同月中旬，複数科の外来を受診し，遅くともその頃から，歩行時などに右側に偏る傾向を訴え，経過観察とされていた。本件患者は，同月26日の循環器内科外来受診の際，右上肢失調，呂律の回りにくさも訴え，院内紹介により，同日，神経内科を受診し，同年6月2日に他院で頭部MRI検査を受ける手配がされ，同日にMRI検査を受けた。

本件患者は，同年5月末頃から神経症状が増悪し，また，上記MRI検査の結果右小脳に病変が認められたため，同年6月3日に被告病院神経内科外来を受診し，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。主治医はG医師であり，指導医はI医師であった。

（以上（ア）につき，乙A4〔9頁，35～46頁〕，乙A10）

（イ） 本件患者，原告A及び原告Bは，同月7日，放射線科の医師から説明を受け，右小脳の病変が悪性リンパ腫の再発であるとの判断の下に放射線治療を受けることにつき同意した。

同月10日から同年7月15日まで，放射線治療として，1日1回2Gyの全脳照射が20回（計40Gy），2Gyの局所照射が5回（計10Gy）実施された（以上（イ）につき，乙A4〔10頁，51～54頁，60頁，123頁〕）。

（ウ） 上記（イ）の間に，神経症状の改善，画像所見による右小脳の病変の縮小，脳浮腫の軽減がみられた（乙A4〔71頁，85頁，97頁，839頁〕，乙A6の3の4・7）。

（エ） 上記（イ）の間の同年6月16日，血液検査の結果，フィブリノゲンの低下（98mg/dl。被告病院における基準値は150～350mg/dl）が認め

られた。G医師は、本件患者に対し、健康食品を摂取しているのであれば中止するよう指示するとともに、HBV関連の抗原・抗体検査、HBV-DNA定量検査、腹部超音波検査を実施することとし、同月17日の血液検査の結果、HBc抗体は10.0S/CO未満、HBs抗原及びHBs抗体は陰性、後日検査結果が得られたHBV-DNAは、「(+) < 2.1 Log C/ml」(Log Cはlog<sub>10</sub> copiesの意。以下単位省略)であった。その後、同年7月5日までに、フィブリノゲンの値は回復した。(甲A2, 乙A4〔74～75頁, 77頁, 104頁〕, 乙A7の1, 弁論の全趣旨)

(オ) 同日, 同月12日, 同月20日及び同月26日, リツキサンの投与が行われた(乙A4〔11頁, 104頁, 118頁, 132頁, 141～142頁, 630～634頁〕, 乙A9)。

この間の同月14日, HBs抗原及びHBs抗体はいずれも陰性であった(乙A7の1)。

(カ) 同月26日の頭部MRI検査の結果, 右小脳の病変の縮小が認められ, 活動性に乏しい所見であると判断された(乙A4〔142頁, 840～841頁〕, 乙A6の3の13)。

(キ) 本件患者は, 同月30日, 退院した(乙A4〔148頁〕)。

ウ 3回目の入院治療

(ク) 本件患者は, 上記退院後, 経過観察のため各科外来を受診した。同年9月21日のPET-CT検査ではFDGの異常集積は指摘できないとされたが, 平成23年1月20日のPET-CT検査の結果, 左副腎に腫大と強いFDG集積があるほか, 腹部傍大動脈域及び右肺門部のリンパ節にもFDG集積が認められ, 悪性リンパ腫が多発性に再発したものと診断された。本件患者は, 同月31日, 血液腫瘍内科に入院した(乙A4〔12頁, 150～181頁, 831～833頁〕, 乙A6の3の17)。

この間のsIL-2Rの推移は, 平成22年9月21日に657, 同年12月2

2日に600，平成23年1月26日に812，同月31日に897であった（乙A7の1）。

また，同日，HBs抗原・抗体検査が行われ，結果はいずれも陰性であった（乙A7の1）。

(イ) 同年2月3日，THP-COP変法（標準量投与）の第1クールが開始され，ピノルビン，エンドキサン及びフィルデシンの投与が同日に，プレドニンの投与が同日から連続5日間行われた（乙A4〔13頁，187頁，635頁，990頁〕，乙A9）。

(ウ) その後，抗がん剤の副作用である骨髄抑制症状（骨髄の造血機能の障害による血球の減少）がみられ，白血球増加促進因子製剤（G-CSF製剤）の投与（同月11日から同月16日まで）や赤血球輸血（同月14日から同月16日まで）が行われた（乙A4〔13頁，204頁，210頁，214頁，216頁〕，乙A9，乙B4）。

(エ) 同月22日の胸腹部CT検査の結果，左副腎の腫瘍の縮小が認められた一方，肺炎像が認められたため，抗生剤の投与が開始された。また，同月25日頃から予定されていたTHP-COP変法の第2クールを延期し，第2クールまでの間にリツキサンの投与のみを行うこととされた。（乙A4〔13頁，226頁，807頁，819～820頁〕，乙A6の4の7，乙A6の5の1）。

(オ) 同日，リツキサンの投与が行われた（乙A4〔13頁，233頁，636～637頁，991頁〕，乙A9）。

(カ) 同年3月3日の胸部レントゲン検査の結果，明らかな陰影がなかったため，同月4日，THP-COP変法の第2クールが開始され，ピノルビン，エンドキサン及びフィルデシンの投与が同日に，プレドニンの投与が同日から連続5日間行われた（乙A4〔13～14頁，245～247頁，638頁，992頁〕，乙A6の5の3，乙A9）。

(キ) その後，骨髄抑制症状がみられ，G-CSF製剤の投与（同月12日から

同月17日まで)が行われた(乙A4〔14頁, 262頁, 272頁〕, 乙A7の1)。

(ク) 同月29日, リツキサンの投与が行われた(乙A4〔14頁, 293頁, 639~640頁, 994頁〕, 乙A9)。

(ケ) 同月30日, THP-COP変法の第3クールが開始され, ピノルビン, エンドキサン及びフィルデシンの投与が同日に, プレドニンの投与が同日から連続5日間行われた(乙A4〔14頁, 295頁, 641頁, 993頁〕, 乙A9)。

(コ) その後, 骨髄抑制症状がみられ, G-CSF製剤の投与(同年4月6日から同月11日まで)や赤血球輸血(同月4日, 同月6日, 同月8日)が行われた(乙A4〔14頁, 303頁, 308頁, 312頁, 317頁〕, 乙A9)。

(カ) 本件患者は, 同月17日に一時退院し, 同年5月18日に再入院した(乙A4〔14頁, 16頁, 319頁, 328頁〕)。

(キ) 上記一時退院中の同月6日に全身のPET-CT検査が行われ, 同年1月20日の画像と比べ, 左副腎へのFDGの異常集積は著明に低下し, そのほかリンパ節への異常集積も明らかではなかった(乙A4〔17頁, 834頁〕, 乙A6の5の10)

(ク) 同年5月23日, リツキサンの投与が行われた(乙A4〔18頁, 341頁, 642~643頁, 996頁〕, 乙A9)。

同月24日, THP-COP変法の第4クールが開始され, ピノルビン, エンドキサン及びフィルデシンの投与が同日に, プレドニンの投与が同日から連続5日間行われた(乙A4〔18頁, 343頁, 644頁, 995頁〕, 乙A9)。

(ケ) その後, 骨髄抑制症状がみられ, G-CSF製剤の投与(同年6月1日から同月6日まで)が行われた(乙A4〔18頁, 359頁, 368頁〕, 乙A9)。また, 同月9日の胸部CT検査の結果, 肺炎がみられ, ウイルス感染が疑われたため, 次のリツキサンの投与とTHP-COP変法を予定より遅らせることとなった(乙A4〔18頁, 375~375頁, 379頁〕, 乙A6の5の15)。

(ウ) 同月16日、リツキサンの投与が行われた(乙A4〔18頁, 385頁, 645~646頁, 997頁〕, 乙A9)。

同月21日、THP-COP変法の第5クールが開始され、ピノルビン、エンドキサン及びフィルデシンの投与が同日に、プレドニンの投与が同日から連続5日間行われた(乙A4〔18頁, 393頁, 647頁, 998頁〕, 乙A9)。

(ク) その後、骨髄抑制症状がみられ、G-CSF製剤の投与(同月29日から同年7月4日まで)や赤血球輸血(同月5日, 同月6日)が行われた。副作用を考慮し、次クール(最終である第6クール)の化学療法について、「THP」に相当するピノルビンを除き、COP変法とすることとされた(乙A4〔18頁, 407頁, 416頁, 418頁〕, 乙A9, 弁論の全趣旨)。

(ケ) 同月12日、リツキサンの投与が行われた(乙A4〔18頁, 428頁, 648~649頁, 999頁〕, 乙A9)。

同月13日、第6クールとしてCOP変法が開始され、エンドキサン及びフィルデシンの投与が同日に、プレドニンの投与が同日から連続5日間行われた(乙A4〔18頁, 429頁, 650頁, 1000頁〕, 乙A9)。

(コ) その後、骨髄抑制症状がみられ、G-CSF製剤の投与(同月22日から同月24日まで)や赤血球輸血(同月22日)が行われた(乙A4〔18頁, 444頁, 447頁〕, 乙A9)。

(ク) 本件患者は、同月28日、退院した(乙A4〔16頁, 18頁, 455頁〕)。

#### エ 4回目の入院治療及び死亡

(ア) 本件患者は、上記退院後、経過観察のため、各科外来で検査や診察を受けた。その間、同年8月4日の頭部MRI検査においてリンパ腫の再発を認めず、同年9月29日の全身PET-CT検査において、明らかな残存活動性病変や新たな再発を示唆するFDGの異常集積を指摘されなかった。血液検査におけるsIL-2Rの推移は、同年8月31日は643、同年9月5日は728、同月29日は9

47であった。なお、同年8月31日のAST/ALTは20/9であった。

本件患者は、この間の同年9月23日から同月25日まで、2泊3日の家族旅行に出かけた。

(以上(ア)につき、乙A4〔456～462頁、835～836頁、843～844頁〕、乙A6の5の25・27、乙A7の1)

(イ) 本件患者は、同年10月5日、血液腫瘍内科外来を受診し、J医師の診察を受けた。J医師は、同日、同年9月29日のAST/ALTが75/54と上昇していたことに鑑み、HBV関連の抗原・抗体検査及びHBV-DNA定量検査を行った。J医師は、同年10月5日夜、HBs抗原が5000U/ml（以下単位省略）を超えていることを確認し、悪性リンパ腫に対するリツキサンを含む化学療法によりHBVが再活性化したものと考え、本件患者に電話をかけ、翌日である同月6日に消化器内科を受診するよう指示した。同日までに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。（甲C15、甲C16、乙A4〔463～464頁、981～982頁〕、乙A7の1、弁論の全趣旨）

(ウ) 本件患者は、同日、消化器内科外来を受診し、K医師の診察を受けた。K医師は、HBV再活性化による肝炎を発症したとの判断の下、核酸アナログ薬の一種であるエンテカビルの製剤（錠剤）であるバラクルード（後記(4)オ参照）の投与を開始した。（乙A4〔464～466頁、471頁〕、乙A9）

(エ) 本件患者は、同月13日、消化器内科外来を受診し、K医師の診察を受けた。同日、本件患者は倦怠感を訴え、AST/ALTは645/379と悪化しており、K医師は、バラクルードの投与を継続するとともに、翌日から入院による経過観察を行うこととした。なお、同日のT-Bil（総ビリルビン）は1.7mg/dl（以下単位省略。被告病院における基準値は0.2～1.2）であった。

(乙A4〔467～469頁〕、乙A7の1、弁論の全趣旨)

(オ) 本件患者は、同月14日、消化器内科に入院した。同日からバラクルードの投与が増量された。同日のHBs抗原は5000超、HBs抗体は陰性、HBV

—DNAは8.3（ただし結果判明は後日），AST／ALTは604／353，T-Bi1は1.8であった。同日の腹部CT検査において，軽度の肝腫大があるが同年7月8日のCT所見と著変はないと判断された。

本件患者は，上記入院の日の頃，同年9月中旬頃から倦怠感があった旨を説明した。

（以上(オ)につき，乙A4〔20頁，471頁，474～476頁，824頁〕，乙A6の5の29，乙A7の1，乙A9）

（カ） 同年10月15日のAST／ALTは539／309と減少傾向であったが，同月17日には800／396と上昇し，T-Bi1の上昇（2.8）及びAT-Ⅲ（アンチトロンビンⅢ）の低下（72%。被告病院における基準値は80～120%）もみられ，同日，インターフェロン療法が開始されるとともに，同日から3日間ステロイドパルス療法（大量のステロイド剤を集中的に点滴投与する療法）が行われた。（甲A2，乙A4〔479頁，482～483頁，485～486頁〕，乙A9，弁論の全趣旨）

（キ） 同月18日，同月19日及び同月20日のAST／ALTは，それぞれ660／381，421／316，261／248であり，T-Bi1は，3.0，3.1，2.6であった（乙A4〔485頁，485頁，491頁〕，乙A7の1）。

（ク） 同月18日，血糖値（グルコース）が390mg／dlと上昇していたため，インスリンの投与が開始された（乙A4〔485頁〕）。

（ケ） 同月20日，ステロイドパルス療法後のプレドニンの投与が開始され，その後漸減しつつ投与が継続された（乙A4〔483頁，491頁，505頁，576頁，760～773頁〕，乙A9）。

（コ） 同月21日採取の血液検査の結果，AST／ALTは213／216，T-Bi1は2.4，HBs抗原は5000超，HBV-DNAは7.3であった。同日の腹部CT検査の結果，少量の腹水と肝腫大が認められ，腹水は同月7日より

増加、肝腫大はわずかに増大していることが疑われた。また、左右の胸水が出現した。

同月24日及び同月26日のAST/ALTは、それぞれ182/205, 150/189であり、T-Bilはそれぞれ3.1, 3.0であった。

(以上(㉔)につき、乙A4〔495～496頁, 825頁〕, 乙A6の5の31, 乙A7の1)

(㉕) 本件患者は、同月28日、倦怠感がやや改善した旨を述べた。同日の腹部CT検査の結果、肝実質の縮小がみられ、腫大が改善したと判断されるとともに、胸腹水の減少が認められた。同日採取の血液のAST/ALTは160/189, T-Bil 3.2であり、HBs抗原は5000超, HBV-DNAは7.3であった。(乙A4〔518～519頁, 826頁〕, 乙A6の5の36, 乙A7の1)

(㉖) 同月31日, 同年11月2日, 同月4日, 同月7日のAST/ALTは、それぞれ144/176, 125/168, 123/160, 103/141であり、同月4日のHBV-DNAは6.9であった(乙A4〔526頁, 531頁, 536頁, 乙A7の1)。

(㉗) 同月9日の胸部CT検査の結果、活動性肺炎を疑う新たな陰影を認めなかった(乙A4〔552頁, 813～814頁〕, 乙A6の6の2)。

(㉘) 同月10日及び同月14日のAST/ALTは、それぞれ161/158及び162/147, T-Bilは3.2及び5.7, LDHは381及び533であった。

同日、白血球数の減少が認められ(590/ $\mu$ l。被告病院における基準値は3500～9000), 血液細菌検査(検鏡・培養)の依頼, G-CSF製剤の投与開始, 抗生剤の投与開始がされた。また、血中アンモニアが119 $\mu$ g/dlであり上昇がみられた。同日、PT-INR(プロトロンビン時間国際標準化比。血液凝固検査の1つである。)が3.16であり、抗凝固療法(前記(2))による目標

の範囲を超えて凝固能が低下したため、PT-INRの値により増減がされていたワーファリンの投与が一旦中止された。

同日の胸部及び腹部のCT検査の結果、活動性肺炎を疑う新たな陰影を認めなかったが、左鎖骨上窩及び縦隔内に同月9日の画像と比して増大傾向を示す複数の小リンパ節が認められ、また、肝腫大がやや強くなっているように認められた。

(以上(セ)につき、乙A4〔555頁、565～568頁、573頁、815頁、828頁〕、乙A6の6の5、乙A7の1、乙A9、乙B24、弁論の全趣旨)

(ウ) 同月15日、同月14日採取の血液の細菌検鏡検査においてグラム陽性球菌が観察されたとの報告に鑑み、バンコマイシンの投与が開始された。また、同月15日、末梢静脈ルート先端血を検体とする細菌検査(検鏡・培養)の依頼がされた。

同日、sIL-2Rが18032と高値であり、AST/ALTは149/131、T-Bilは6.6、AT-IIIは52%、PT-INRは4.58、APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間。血液凝固検査の1つである。)は84秒(正常値の目安は22～37秒)、LDHは570であった。

同日、本件患者は倦怠感が強く、また、軽度の羽ばたき振戦が出現した。

同日、肝不全の進行に対し、新鮮凍結血漿2単位の輸血が行われた。また、同日、肝性脳症改善薬であるアミノレバンの投与がされた。

同日採取の血液のHBs抗原は5000超、HBV-DNAは6.9であった。

同日、感染症対策を重視する観点から、主たる担当科が消化器内科から血液腫瘍内科に変更された。

(以上(ウ)につき、甲A2、甲B14、乙A4〔574～580頁、773～775頁〕、乙A7の1～2、乙A9、乙B24)

(ク) 同月16日、同月14日採取の血液の細菌培養検査の結果、MRSE(メチシリン耐性表皮ブドウ球菌。グラム陽性球菌の一種。)が同定された。また、同月15日採取の末梢静脈ルート先端血の細菌検鏡検査においてグラム陽性球菌が観

察されたことが報告された。

同日の血液検査の結果，AST／ALTは179／129，T-Bilは9.3，AT-Ⅲは51%，PT-INRは3.12，APTTは68秒，LDHは606であった。

本件患者は，同日，倦怠感が強く，皮膚と眼球に黄染がみられた。

(以上(ケ)につき，乙A4〔580頁，584～585頁〕，乙A7の1～2，弁論の全趣旨)

(ク) 同月17日，朝38℃の発熱がみられ，ロキソプロフェンが投与された。

同日の血液検査の結果，sIL-2Rは26441，AST／ALTは251／134，T-Bilは13.3，AT-Ⅲは47%，PT-INRは4.42，APTTは80秒，LDHは936であり，アンモニアは84μg/dlであった。

同日，腹部超音波検査が実施された。

同日，抗生剤がバンコマイシンからザイボックスに変更され，sIL-2R高値に対し，ステロイド薬であるソル・コーテフが投与された。

同日，新鮮凍結血漿2単位の輸血が行われた。

本件患者は，同日，倦怠感が持続し，皮膚及び眼球の黄染が持続していた。

(以上(ケ)につき，乙A4〔586～587頁，590～593頁，772～773頁，775頁〕，乙A7の1，乙A8の1，乙A9)

(ツ) 同月18日，肝造影超音波検査が実施された。

同日の血液検査の結果，sIL-2Rは49751，AST／ALTは275／122，T-Bilは15.5，AT-Ⅲは43%，PT-INRは4.77，APTTは91秒，LDHは1166であった。

本件患者は，同日，全身の倦怠感が増強傾向であり，全身に著明な黄染があり，声掛けに対し返答はあるが傾眠傾向であった。

同日，ステロイド薬がソル・メドロールに変更された。

同日，血液凝固因子の低下に対し，新鮮凍結血漿の輸血及びビタミンK剤の投与

が行われた。

(以上(ツ)につき、乙A4〔595頁，597～602頁，773頁〕，乙A7の1，乙8の2～3，乙A9)

(テ) 本件患者は，同月19日未明，身の置き所がない倦怠感を訴え，午前中にかけても倦怠感が増悪傾向であった。本件患者は，同日，治療に対し拒否的であり，予定されていた検査や点滴は全て中止された。

同日，午後0時15分頃以降，0時30分頃までに，著しい倦怠感の緩和のため，眠剤（アタラックスP）の静脈注射が行われた。

同日午後0時40分頃，脈拍が40回／分に突然に低下し，午後0時57分，死亡が確認された。

(以上(テ)につき，甲A1，乙A4〔603～607頁，772頁〕，乙A9)

#### (4) 医学的知見

##### ア 悪性リンパ腫及びDLBCL（乙B1，乙B4）

(ア) 悪性リンパ腫は，白血球の一種で免疫に関与する細胞であるリンパ球に由来する悪性腫瘍であり，大型で特徴的な形態の細胞がみられる「ホジキンリンパ腫」と，それ以外の「非ホジキンリンパ腫」に大別される。

非ホジキンリンパ腫は，由来するリンパ球の種類（B細胞，T細胞，ナチュラルキラー細胞）により分類されるとともに，細かな特徴により20種類以上に分類される。これらは，治療の観点から，無治療で経過した場合の進行の速さにより，年単位で進行する低悪性度リンパ腫，月単位で進行する中悪性度リンパ腫，週単位で進行する高悪性度リンパ腫に分類される。

本件患者が診断及び治療を受けたDLBCL（びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫。前記(3)ア(イ)）は，B細胞由来の非ホジキンリンパ腫の一種で，中悪性度非ホジキンリンパ腫の代表的疾患である。

(イ) 中悪性度非ホジキンリンパ腫の臨床症状は多様であるが，最も多くみられる症状は，持続性のリンパ節腫大である。また，リンパ節以外にもリンパ腫が発生

すること（節外性病変）が非ホジキンリンパ腫の特徴であり，全身のほぼ全ての臓器に発生し得る。

(ウ) 非ホジキンリンパ腫の臨床病期は，病変部位が1か所にとどまる時期をⅠ期，病変部位が横隔膜を挟んで上半身又は下半身のいずれかに偏っている時期をⅡ期，横隔膜を挟んで上半身と下半身の両側に病変部位がある時期をⅢ期，骨髄，肝臓，末梢血等リンパ節以外の臓器にびまん性にリンパ腫が広がっている時期をⅣ期と分類される。

(エ) 中悪性度非ホジキンリンパ腫の予後予測モデルのうち，もっとも代表的で広く臨床の場で使われているのが，IPI (International prognostic index) である。IPIによれば，①年齢60歳以上，②治療開始時の全身状態を良好な順に1～4の4段階に区分したPS (Performance Status) が2以上，③LDHが正常値を超えること，④節外病変数2か所以上，⑤病期Ⅲ期又はⅣ期の5つの因子を予後不良因子とした上で，予後不良因子が1つまでの症例を低リスク群，2つの症例を中低度リスク群，3つの症例を中高度リスク群，4つ以上の症例を高リスク群として層別化する。

中悪性度非ホジキンリンパ腫の5年生存率は，CHOP療法を受けた場合，低リスク群が73%，中低度リスク群が51%，中高度リスク群が43%，高リスク群が26%と報告されている。

#### イ DLBCLの治療

##### (ア) CHOP療法及びTHP-COP療法

CHOP療法は，それぞれ異なる機序で抗がん作用を有する3種類の抗がん剤，すなわち，アルキル化剤のシクロホスファミド（エンドキサンはその製剤），アントラサイクリン系の薬剤であるドキソルビシン（アドリアマイシンともいう。），ビンカアルカロイド系の薬剤であるビンクリスチン（オンコビンはその製剤）とステロイド薬であるプレドニゾン（プレドニンはその製剤）とを同時に投与することを一定の期間ごとに複数回繰り返す治療法である。

CHOP療法により、骨髄抑制を生じ、好中球減少による易感染性、血小板減少による出血性、赤血球減少による貧血が出現する。このうち好中球が最も減少しやすく、減少程度が強ければG-CSFを投与する。赤血球や血小板は、輸血を必要とするような著明な減少はまれである。

ドキシソルピシンには心毒性があり、同系統の薬剤でより心毒性の少ないピノルビンに変更したTHP-COP療法が選択される場合もある。さらに、副作用を考慮し、薬剤の一部をより毒性の少ない同系統の薬剤に変更する場合もある（THP-COP変法）。

なお、抗がん剤の臓器毒性の緩和のために輸液を行うが、心不全のある患者の場合、水分量の増加による心不全悪化の原因となるため、輸液量と利尿剤投与量の調整が必要である。

#### (イ) リツキサン

リツキシマブは、B細胞に特異的に発現している細胞表面抗原であるCD20抗原に結合する抗体薬であり、CD20抗原を発現している細胞を傷害する免疫反応を誘導する。また、抗がん剤に耐性のBリンパ腫細胞株の薬剤感受性を増強することも確認されている。抗がん剤に比べ、細胞毒性による副作用の少ないことがリツキシマブの特長であるが、強力な免疫抑制作用を有する。リツキサンは、我が国で販売されているリツキシマブ製剤であり、平成13年9月に販売が開始された。

#### (ウ) 標準治療

DLBCLのⅡ期、Ⅲ期、Ⅳ期に対しては、CHOP療法にリツキシマブを併用したR-CHOP療法6～8コースが標準治療であり、60歳以上ではR-CHOP療法8コースが標準治療である。ランダム化比較試験の結果として、R-CHOP療法の治療成績がCHOP療法に比して明らかに優れていることが公表されている。

ただし、R-CHOP療法の薬剤は、中枢神経系への移行性に乏しいため、中枢神経内の腫瘍細胞に対しては作用しにくい。

(以上イにつき、甲B1、甲B2、甲B19、乙A12～13、乙B1、乙B3、乙B4、乙B8、証人I医師、弁論の全趣旨)

#### ウ HBV

(ア) HBVは、ヒトの肝臓を標的臓器とするDNA型ウイルスである。ただし、増殖過程において、DNAから直接にDNAが複製されるのではなく、肝細胞の核内に侵入したDNAが、二本鎖閉鎖環状DNA (cccDNA) の形態に変化し、これを基にして複数種のRNAが転写され、これらのRNAを基にして、蛋白質の合成やDNAの合成が行われる。

(イ) HBVの感染の形態には、持続感染と一過性感染がある。

出生時や幼児期など、免疫系が十分に働かない時期に感染すると、持続感染状態に至り、HBVキャリアとなることがある。その後、宿主のHBVに対する免疫応答が活性化すると、肝炎を発症するが、多くの場合、治療が必要な慢性肝炎とはならず、症状が出現しないまま、免疫によりウイルスの増殖が抑制されて肝炎が沈静化し、血中から低量のウイルスが検出されるが肝機能検査値に異常のない非活動性HBVキャリアとなる。また、慢性肝炎となっても、自覚症状がないことが多い。

これ以外の状態でHBVに感染した場合には、ほとんどが、数か月の感染期間の後、HBs抗原(後記(ウ))が陰性となり臨床的に治癒したとみなされる一過性感染の経過をとる。一過性感染の多くは症状がなく経過するが、約20～30%が急性肝炎を発症し、急性肝炎のうち約1～2%が致死率の高い劇症肝炎に発展する。

一過性感染が臨床的に治癒した既往感染においても、ウイルスが体内から完全に排除されるわけではなく、肝細胞の核内においてcccDNAの微量の複製が持続しており、細胞傷害性T細胞の働きにより血中へのウイルス放出が極めて少量に抑えられている。

(ウ) HBs抗原、HBc抗原、HBe抗原は、いずれもHBVが産生する蛋白質の一種である。臨床的に、HBs抗原及びこれに対応する抗体であるHBs抗体、

HB c 抗原に対応する抗体であるHB c 抗体、HB e 抗原及びこれに対応するHB e 抗体が、血清中のHBV関連マーカーとして測定される。なお、HB c 抗原は、血中で外被（HB s 抗原）に覆われているため、測定するには特殊な方法を要し、一般的なマーカーとしては用いられていない。

HB s 抗原は、HBVが産生する蛋白質の中で最も産生効率が高く、他の産生蛋白質との比較において、HBVが微量である場合でも血清から検出されるため、マーカーとして機能する。

HB s 抗体の存在及びHB c 抗体の存在は、いずれもHBV感染があったことを意味する。また、HB c 抗体は、HB s 抗体よりも長期間残存するため、既往感染のマーカーとして有用である。

なお、我が国では、HB s 抗原陰性、HB c 抗体陽性の既往感染者が人口の約20%を占めると予測されている。

(エ) HBV-DNA定量検査は、血清中のHBV-DNAの量を測定することによりHBVの存在及びその量を調べる検査である。肝機能マーカー検査（後記カ参照）やHB s 抗原・抗体検査及びHB c 抗体検査に比して、相対的に手間のかかる検査である。高精度の検査法であるPCR法は、ターゲット遺伝子領域のDNAをPCRという手法で増幅させるものであり、リアルタイムPCR法は、従来のPCR法（検出限界値は $2.6 \times 10^4$ コピー/ml）に比してより検出感度が高い。

（以上ウにつき、甲B2～8、甲B19、乙B3、乙B8、乙B14、乙B15、証人G医師〔p36〕、弁論の全趣旨）

#### エ HBV再活性化及びde novo B型肝炎

非活動性HBVキャリアが、移植や悪性腫瘍、リウマチ・膠原病などの治療のために抗腫瘍薬や免疫抑制薬を使用した場合、免疫抑制作用のため、その使用中又は使用後に、HBVが再活性化（一般にHBV-DNA量で10倍以上の増加がみられる場合をいう。）することがあり、免疫抑制状態からの回復に伴い肝炎を発症す

る。

HBV既往感染者であっても、免疫抑制作用を伴う治療により免疫作用が高度に低下すると、HBV再活性化が生じることがある。HBV再活性化による肝炎であって、HBV既往感染者に起こるものは、de novo B型肝炎と呼ばれている。

(以上エにつき、甲B2，甲B19，乙B15)

#### オ 核酸アナログ薬

HBVに対する核酸アナログ薬は、HBVのDNAがRNAを介して合成される過程を阻害し、抗ウイルス薬として作用する。肝細胞内に存在するcccDNA(上記ウ(ア)参照)を排除する作用はない。

我が国では、核酸アナログ薬であるラミブジンの製剤が、平成12年11月以降にB型慢性肝炎に対し、平成17年9月以降に肝硬変に対しそれぞれ保険適応となり、より耐性化頻度が少なく抗ウイルス力も高いエンテカビルの製剤(商品名バラクルード)が、平成18年7月以降、B型慢性肝炎及び肝硬変に対し保険適応となった。

(以上オにつき、甲B3，乙B2，乙B7)

#### カ 肝臓組織の傷害とAST/ALT

AST及びALTは、いずれも細胞内で合成される酵素であり、肝細胞が傷害されると血中量が上昇するため、肝機能のマーカーとして用いられる(乙B10，弁論の全趣旨)。

#### (5) 「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」

ア 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」班は、平成20年10月頃までに、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策」と題する合同報告をまとめ、32名の医師の共同執筆として、専門誌である「肝臓」に寄稿し(同月23日受付)、同年12月8日、掲載が採択され、同誌50巻1号(2009年〔平成21年〕1月号)に特別寄稿として掲載された(乙B8。以下、この

論稿を「本件合同報告」という。)

本件合同報告には、上記の各研究グループが、全国調査により、早急なHBV再活性化対策の必要性を認め、合同でワーキンググループを立ち上げ、「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。別紙2のとおり。)を作成した旨が記載されている。

イ 本件ガイドラインの要旨は、以下のとおりである。

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抗体を測定する。

HBs抗原が陽性の場合には、さらにHBe抗原、HBe抗体及び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。

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

HBs抗原が陰性でHBc抗体又はHBs抗体のいずれか一方又は双方が陽性、すなわち感染既往例と判断される場合には、更に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、陽性化した時点で直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、造血細胞移植例は、HBV再活性化につき高リスクであり、注意が必要であること、HBV-DNA定量検査は、PCR法及びリアルタイムPCR法により実施するが、より検出感度の高いリアルタイムPCR法が望ましいことが、注において記載されている。

ウ 本件合同報告には、本件ガイドラインを作成した経緯、本件ガイドラインの内容のほか、本件ガイドライン作成に当たり論点になった事項が記載されている。

例えば、①「B型キャリア例の急性増悪では発症後早期の核酸アナログ治療が有効であるが、HBV再活性化による劇症化例は発症後の核酸アナログ治療では予後

不良であり、発症前の予防投与が必要である。しかし既往感染例でのHBV再活性化率は明らかでなく、また本邦におけるHBc抗体ないしHBs抗体陽性の既往感染例の頻度は高率であることより、全ての症例に核酸アナログの予防投与を実施するのは医療経済的にも困難である」こと、②海外の報告（Hu iら。2006年）では「HBs抗原陰性例のHBV再活性化では、HBV-DNAが陽性化し、肝炎が発症するまでに12～28週（平均18.5週）を要しており、したがってHBV-DNAをPCR法又はリアルタイムPCR法で毎月モニタリングし、検出感度以上になった時点で直ちに核酸アナログを投与しても肝炎の重症化は予防可能であると推測される」ことが記載されている。

エ 本件合同報告の末尾には、「今後は本ガイドラインを血液内科をはじめとする関係領域に周知させていくとともに、各分野と協力して本ガイドラインの有効性を検証していくことが重要である」との記載がある。

オ 本件ガイドラインは、当初版の公表後に改訂が行われており、①HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性又はHBs抗体陽性の例において核酸アナログ製剤の投与を行う基準について、当初版ではHBV-DNA定量検査において「検出感度以上」の場合とされていたのが、平成25年改訂版では「2.1以上」の場合とされ、また、②HBV-DNAのモニタリングの頻度について、当初版では、「1回/月」かつ「治療終了後少なくとも12か月まで継続」とされていたのが、上記改訂版では、「1回/1～3カ月」かつ「治療内容を考慮して間隔・期間を検討する」とされている（平成25年10月28日付け被告第3準備書面参照）。

#### (6) 疑義照会に対する回答

厚生労働省保険局医療課は、平成23年9月22日、地方厚生（支）局医療課、都道府県民生主管部（局）国民健康保険主管課（部）、都道府県後期高齢者医療主管部（局）後期高齢者医療主管課（部）に宛て、「疑義解釈資料の送付について（その10）」と題する事務連絡文書（以下「本件疑義解釈資料」という。）を送付した。

本件疑義解釈資料には、保険診療報酬の算定に関し、別紙3のとおり問い及び答えが記載されている。

(以上(6)につき、乙B9)

## 2 当事者の主張

(1) 被告病院の医師らが、本件患者につきHBV-DNAが検出可能となっ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

(原告らの主張)

ア 本件ガイドラインは、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。

したがって、大学医学部附属病院として最新の治療を提供すべき医療機関である被告病院の性格や、本件ガイドラインを取りまとめ本件合同報告の共同執筆者となった厚生労働省の研究グループの構成員に被告病院消化器内科に所属する医師らが含まれており、公表の時点で既にその内容を十分に知っていたことに照らし、本件ガイドラインが公表された後は、被告病院の医師らが本件ガイドラインを遵守すべき注意義務を負っていたことは明白であるというべきである。

イ よって、本件診療を担当した被告病院の医師らは、本件患者に対するリツキサンの投与開始後、平成22年6月17日採取の血清中のHBV-DNAが陽性（(+) > 2.1）であったことが判明した時点で、直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。

仮に、本件ガイドライン（本件診療当時の版である当初版）により核酸アナログ製剤の投与を開始すべきとされている「検出感度以上」の場合が、計測上検出された場合との意でなく、カットオフ値以上の場合との意であったとしても、本件ガイドラインに従い毎月1回のHBV-DNA検査を行っていたら、肝機能値の異常が現れた平成23年9月29日の12～28週前には、HBV-DNAの値がカットオフ値を超えたはずであるから（前記争いのない事実等(5)ウ②参照）、その時点で直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。

ウ しかし、被告病院の医師らは、本件患者について、肝機能の指標であるAST／ALTの測定を行うにとどまり、上記注意義務を怠った。

なお、被告は、被告病院の医師らがHBV関連の抗原・抗体の検査を行って再活性化に注意していたと主張するが、本件診療においてHBV関連の抗原・抗体の検査がウイルス再活性化のモニタリング目的で行われたとはいえないし、測定頻度も少なく、モニタリングの目的を達するものではない。

エ 被告は、本件疑義解釈資料が示されるまで、臨床現場において核酸アナログ製剤の予防的投与ないし早期投与が健康保険の適応外であると認識されていたと主張するが、そもそも健康保険制度上の制約は医療水準として普及していたことを否定する要素とはならない。

(被告の主張)

ア 被告病院らの医師が、本件診療に際し、本件ガイドラインに記載されたHBV-DNAの毎月測定や核酸アナログ製剤の予防的投与ないし早期投与を行うべき注意義務を負っていたことは、否認する。本件ガイドラインは、下記の各事情に照らし、本件診療当時、医療水準として確立、普及周知していたとはいえない。

そもそも、診療ガイドラインは、一般論として、医師に対しこれに従うべき法的な注意義務を課すものではない。

また、本件ガイドラインは、確立した知見に基づくものではなく、今後行っていくべき治療の検討、検証のためのたたき台として公表されたものである。当時、HBV-DNAの頻回測定や核酸アナログ製剤であるバラクルードの早期投与の有効性についてのエビデンスは乏しく、その後、本件診療後に公表された論文や学会報告においても、厚生労働省の研究グループにおいて検証が進行中である旨の報告がされている。

本件診療の当時、平成22年9月下旬に本件疑義解釈資料が示される前は、臨床現場では、本件ガイドラインに記載されているようなHBV-DNAの頻回測定は、健康保険上容認されないと認識されていた。バラクルードの早期投与についても、

その添付文書上、肝機能の異常が確認されていない症例への適応は読み取れず、本件疑義解釈資料により、例外的に早期投与の保険適応が認められることがはじめて明らかになった。

さらに、平成24年10月に開かれた第74回日本血液学会総会における講演によりはじめて本件ガイドラインの内容が血液内科医に周知されたことや、平成25年の第49回日本肝臓学会での最新の状況の報告からも、本件ガイドラインに従ったスクリーニング検査やHBV-DNAのモニタリングは普及していないことが分かることからしても、本件診療の当時、本件ガイドラインが周知、普及していなかったといえる。

イ なお、本件ガイドライン（当初版）にいう「検出感度以上」とは、改訂版において明記されたとおり、カットオフ値である2.1以上の意であるから、本件ガイドラインを前提としても、平成22年6月17日採取の血液のHBV-DNA定量検査の結果によりバラクルードを投与すべきであったとはいえない。

ウ 本件診療の当時、HBVの再活性化に対する注意は、肝機能マーカーであるAST/ALTを検査し肝機能をモニタリングして行うのが一般的であった。そして、被告病院の医師らは、本件診療において、de novo B型肝炎の発症リスクを考慮し、化学療法開始後、第1回の投与後はほぼ連日、それ以降の化学療法中においても週に2、3回、外来での経過観察時にも月に1、2回は、AST/ALTの測定を行い、肝機能に注意を払っていた。本件診療中、同月16日の血液検査の結果、肝機能の指標の1つであるフィブリノゲンの低下がみられたことに鑑み、同月17日にHBV関連の抗原・抗体の検査及びHBV-DNA定量検査を行い、カットオフ値未満であることを確認したこと、平成23年9月29日の血液検査の結果、AST/ALTが軽度上昇していたことに鑑み、同年10月5日の血液腫瘍内科外来診察時にHBV関連の抗原・抗体の検査及びHBV-DNA検査を行い、HBs抗原の上昇を確認しde novo B型肝炎を疑い、同日中に本件患者に対し翌日の受診を指示し、さらに同月6日にHBV-DNAの上昇も確認した上で直ちに抗ウイルス

薬による治療を開始したことは、その現れである。

さらに、被告病院の医師らは、本件患者に対し悪性リンパ腫の治療を開始してから、適宜肝炎ウイルスマーカーであるHBs抗原の測定（本件診療の当時、肝炎ウイルスマーカーとは、通常、HBV関連の抗原・抗体を指していた。）を追加し、肝炎発症のモニタリングを行っていた。すなわち、上記の平成22年6月17日に加え、平成21年11月26日、平成22年7月14日及び平成23年1月31日にHBs抗原の検査を行い、いずれも陰性であることを確認した。

(2) 本件患者につきHBV-DNAが検出可能となった時点で核酸アナログ製剤の投与を開始することにより本件患者の死亡を防ぐことができたかどうか（因果関係）について

（原告らの主張）

ア 被告病院の医師らが、上記(1)（原告らの主張）の注意義務を尽くし、平成22年6月17日のHBV-DNA定量検査の結果が「（+）」であった時点、又はその後の毎月のモニタリングによりHBV-DNAがカットオフ値を超えた時点で核酸アナログ製剤の投与を開始していれば、本件患者が肝炎を発症することはなかった。

ところが、被告病院の医師らが上記注意義務を怠ったことにより、本件患者は、HBVの再活性化による肝炎を発症し、肝不全により、平成23年11月19日に死亡するに至った。

イ 本件患者の死因は、de novo B型肝炎による肝不全である。

(ア) 一般的に、de novo B型肝炎の劇症化例は極めて予後不良であり、雑誌論文（甲B19）には、全例で死亡に至ったとの海外の調査例が紹介されている。

(イ) 本件患者は、平成23年10月14日の入院前から既に倦怠感が現れており、入院後、容態は悪化の一途をたどった。特に、同年11月10日以降、急速に容態が悪化した。

同月14日には、尿素サイクル（体内で生成される有毒物質であるアンモニアを

肝細胞が無毒な尿素に変換する回路)が機能不全に至り、血中アンモニアが119に上昇し、同月15日には、アンモニアなどの中毒物質による肝性脳症が進行し、羽ばたき振戦が出現した。羽ばたき振戦は、劇症肝炎の判断要素の1つである昏睡度Ⅱの肝性脳症の症状である。また、本件患者のT-Bilは、同月14日に5を超え、その後も上昇しており、肝機能悪化の重篤化が読み取れる。

(ウ) 被告は、本件患者の死因について、悪性リンパ腫の肝浸潤による肝不全であると主張する。

しかし、本件診療の診療録上、被告病院の医師らが、同月18日の段階に至っても、悪性リンパ腫再発の可能性を検討しながらもそのような判断をしていないことからすると、肝不全の進行の原因を悪性リンパ腫の再発に求めるのは不合理である。

被告が指摘するsIL-2Rの上昇は、T細胞の活性化の指標であるから、感染症など悪性リンパ腫以外の疾患や、インターフェロン療法によっても上昇し得るところ、本件患者は、血液細菌検査でブドウ球菌が検出され、インターフェロン療法も受けていたから、sIL-2Rの上昇が悪性リンパ腫の肝浸潤によると結論付けることはできない。また、被告は、肝萎縮がなかったことを指摘するが、劇症肝炎において必ず肝萎縮が生ずるわけではない。

なお、仮に同月17日の画像所見が悪性リンパ腫の再発の像であるとしても、既に肝炎で全身状態が悪化していたところに悪性リンパ腫の病勢が現れたというにすぎず、de novo B型肝炎による死亡という機序に影響を与えるものではない。

ウ 他方で、雑誌論文(乙B7)には、非活動性HBVキャリアに対する化学療法の際に核酸アナログ製剤を予防的に投与することにより、再活性化をほぼ100%抑制することができた旨の調査例が報告されている。また、本件合同報告には、上記1(5)ウ②のとおり、HBV既往感染例について、HBV-DNAをPCR法又はリアルタイムPCR法で毎月モニタリングし、検出感度以上になった時点で直ちに核酸アナログ製剤を投与しても肝炎の重症化は予防可能であると推測されると記載されている。したがって、上記アのいずれかの時点で核酸アナログ製剤の投与

が開始されていれば、本件患者が肝炎の重症化により死亡することはなかったといえる。

エ よって、原告ら主張の注意義務違反と本件患者の死亡との間には、因果関係がある。

(被告の主張)

ア 原告らの主張を否認する。本件患者の死因は肝不全であるが、悪性リンパ腫の肝浸潤によるものであって、B型肝炎によるものではない。

(ア) 本件患者は、HBV再活性化により肝炎を発症したが、平成23年10月14日の入院の後にHBV-DNA量が減少していったこと、AST/ALTの値が同月17日をピークに減少し、ピーク時の値からして広範な肝細胞壊死が生じたとは考えにくいことなどからすると、同月28日の当時、本件患者の肝炎は改善していたといえる。

加えて、劇症肝炎の際には、尿素サイクルが障害され、また、ビリルビン抱合能の低下により総ビリルビンに対する直接ビリルビンの割合が増加するところ、本件患者については、尿素窒素値の低下傾向はなく尿素サイクルは保たれ（なお、Crの値に照らし明らかな腎障害は認められないから、尿素窒素が低下傾向になかった理由が腎障害のためであったとはいえない。）、また、総ビリルビンに対する直接ビリルビンの割合が保たれていることから、肝の代謝機能は維持されていたと考えられる。

(イ) ところが、①同日頃以降、肝機能の改善にもかかわらず、全身倦怠感は増悪しており、同年11月14日の血液検査の結果において白血球数が590に減少し、同月15日の血液検査の結果においてsIL-2Rが18032と著増していたこと、②劇症肝炎では肝組織の破壊によって肝萎縮がみられるのが通常であるが、診療経過において肝萎縮はみられず、反対に肝腫大があったこと、③同月17日から同月18日にかけて実施された腹部超音波検査及び肝造影超音波検査の結果、肝臓内に血流を伴う多発性の低エコー領域を認めたことは、劇症肝炎の通常の経過と

は異なる一方、悪性リンパ腫の所見に合致すること、そして、④上記①の後もs I L-2Rのさらなる上昇がみられ、AST/ALTの上昇に比してLDH値の上昇が強い上昇傾向を示していたことに加え、⑤本件患者がそれまでも度重なる悪性リンパ腫の再発を繰り返していたことなどからすると、この時点での肝機能の低下及びこれによる種々の症状や所見は、悪性リンパ腫の肝浸潤による肝不全が原因であると考えるのが合理的である。

イ 仮にB型肝炎による肝不全が本件患者の死因であったとしても、下記の点に照らし、やはり、原告ら主張の因果関係はない。

(ア) HBV-DNAの検出がAST/ALTの上昇に必ず先行するというまでの根拠はないこと。

(イ) 本件診療の後、バラクルードの早期投与が肝炎の劇症化防止に有効であるとの検証が得られているが、死亡率を低下させるとの根拠や、劇症に到らない肝炎の発症を防止し得るとの根拠は、未だ得られていないこと。

(ウ) 本件患者は、悪性リンパ腫の3度目の再発により、もはや治療の選択肢がなく、極めて予後不良な状況にあったから、仮に原告ら主張の治療が行われたとしても、同月19日を超えて生存することができたとはいえないこと。

(3) 損害の発生及び損害額について

(原告らの主張)

被告病院の医師らの注意義務違反により原告が受けた損害は、次のとおりであり、その総額は1億3284万2195円となる。

ア 逸失利益 合計7934万9875円

(ア) 給与賞与分(6607万9756円)

本件患者は、被告病院の医師らが上記注意義務を尽くしていたとすれば、平成21年9月以前の給与水準で精力的に働くことが可能であった。

本件患者は、同月以前、給与賞与として年間1704万円(L株式会社から給与として1200万円、株式会社Mから給与賞与として504万円)の支給を受けて

いた。

本件患者は、死亡当時70歳であったから、平均余命（15.10年）のうち8年を逸失利益算定の基礎とすると、これに対応するライプニッツ係数は6.4632となる。また、本件患者は妻（原告A）を被扶養者としていたことから、生活費控除率は40%とするのが相当である。

以上によれば、本件患者の死亡による逸失利益のうち給与賞与分は、次の計算式のとおり6607万9756円となる。

$$1704 \text{ 万円} \times 6.4632 \times (1 - 0.4) = 6607 \text{ 万} 9756 \text{ 円}$$

(イ) 年金分（1327万0119円）

本件患者は、死亡当時、①国民年金から年額74万1200円、②厚生年金（年額206万8600円〔i〕）のうち年額13万0750円〔ii〕、③基金から年額84万7236円の調整金を受給していた。

したがって、就労可能年数（8年間）は、上記①、②ii及び③の金額を受給するものとし、その後の平均余命期間中は上記①及び②iの金額を受給するものと考え、本件患者の死亡による逸失利益のうちの年金分は、次の計算式のとおり1327万0119円となる。

$$(74 \text{ 万} 1200 + 13 \text{ 万} 0750 + 84 \text{ 万} 7236) \text{ 円} \times 6.4632 \times (1 - 0.4) = 666 \text{ 万} 6865 \text{ 円}$$

$$(74 \text{ 万} 1200 + 206 \text{ 万} 8600) \text{ 円} \times (10.380 - 6.4632) \times (1 - 0.4) = 660 \text{ 万} 3254 \text{ 円}$$

$$666 \text{ 万} 6865 \text{ 円} + 660 \text{ 万} 3254 \text{ 円} = 1327 \text{ 万} 0119 \text{ 円}$$

(ウ) 以上によれば、本件患者の死亡による逸失利益は、合計7934万9875円となる。

イ 死亡による慰謝料 2800万円

ウ 付添看護費、看護に関する交通費等実費 119万0570円

エ 葬儀費用・仏壇仏具費用・墓地墓石費用 1491万1750円

オ 弁護士費用 939万円

上記アないしエの合計額は1億2345万2195円であるところ、本件訴訟

に関する弁護士費用は939万円を下らない。

カ 以上の総額は、1億3284万2195円である。

(被告の主張)

上記原告らの主張を否認する。

### 第3 当裁判所の判断

1 被告病院の医師らが、本件患者につきHBV-DNAの検出が可能となっ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について

(1) 関連する医学的知見

後掲各証拠及び弁論の全趣旨によれば、次の各医学的知見が認められる。

ア 核酸アナログ薬について

(ア) 免疫抑制効果を伴う治療によるHBV再活性化を前提としない通常のB型肝炎の治療においては、非活動性HBVキャリアは経過観察の対象であり、直ちに治療の対象とはされない。このような非活動性HBVキャリアや若年の軽症肝炎に対する肝炎発症予防目的での核酸アナログ製剤の投与は不適切であるとするのが一般的な知見であり、肝炎発症後についても、直ちには核酸アナログ製剤投与による治療の適応とはされていない。(甲B3, 乙B7)

また、バラクルードの添付文書(平成23年1月改訂版)には、「効能又は効果」として、「B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制」と記載されている(乙B2)。

(イ) 核酸アナログ薬は、HBVのDNA合成を妨げるが、肝細胞内に存在するcccDNAを排除する作用はなく(前記争いのない事実等(4)ウ(ア), 同オ), その投与を中止すると、血中HBV-DNAが再上昇し肝炎の再燃がみられることが多いため、一旦投与を開始すると投与が長期にわたることが多い。したがって、長期投与等についての安全性が完全に確認されているわけではないことを考慮すると、核酸アナログ製剤の投与による治療の開始・適応の判断は慎重に行う必要がある。

バラクルードの添付文書(平成23年1月改訂版)においても、「警告」として

「本剤を含むB型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の急性増悪が報告されている。」との記載がある。なお、エンテカビルの耐性株誘導は、年間0～1%であると報告されている。

(以上(イ)につき、乙B2，乙B7)

イ リツキサンについて

(ア) リツキサンの添付文書（平成20年改訂第12版）には、「警告」欄に、「B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている」との記載があり、また、「重大な副作用」欄に、頻度不明の副作用として、「B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること」との記載がある。（甲B1）

(イ) リツキサンの製造販売元会社は、平成18年12月、リツキサンに関する安全性情報を発表し、「B型肝炎ウイルスキャリアにおける劇症肝炎について」と題する文書を公表して注意喚起を行った。上記文書には、リツキサンの使用に当たっての注意事項として、下記のとおり記載がある。（甲B16）

「1. 肝機能検査値等のモニタリングを行ってください。

本剤の投与により、B型肝炎ウイルスキャリアにおいて、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全により死亡に至った症例が報告されておりますので、本剤の治療期間中のみならず、治療終了後も継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行ってください。

なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者に対して、本剤を投与した場合においても、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎を発症し、死亡に至った症例が報告されておりますのでご注意ください。

2. 異常を認めたら直ちに抗ウイルス剤を投与してください。

肝機能検査値等の異常を認め、肝炎ウイルスマーカーの検査でB型肝炎ウイル

スの増殖が認められた場合は、本剤の投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行ってください。」

## (2) 本件ガイドライン作成・公表当時の医学的知見についての検討

原告は、本件ガイドラインが、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ったと主張するので、本件ガイドラインが作成・公表された当時の医学的知見及び本件ガイドラインの性格について検討する。

### ア HBV再活性化についての知見

本件合同報告においては、本件ガイドライン作成の契機となった知見として、①以前から、HBVキャリアに合併した悪性腫瘍患者に対し、ステロイドを併用した化学療法を施行した場合、HBVの急激な増殖すなわち再活性化により致死的な重症肝炎が発症することが知られていたこと、②最近、HBs抗原陰性の既往感染者についても、リツキシマブなど強力な免疫抑制剤の使用により、HBV再活性化により重症肝炎が発症することが報告され、de novo B型肝炎と呼ばれていることが紹介されている（乙B8）。

上記①及び②は、上記(1)イのとおり、リツキサンの投与に関し同旨の知見に基づき添付文書及び安全性情報により注意喚起がされていたことに表れているところと合致しており、本件ガイドラインが作成される以前から、悪性リンパ腫の治療を行う臨床の現場における共通認識であったといえる。

すなわち、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キャリア及び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といえる。

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キャリア又は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

法に先立ち又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。

(7) 桶谷眞（本件共同報告の共同著者）、坪内博仁（本件共同報告の著者代表）著、「抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬によるHBV再活性化とその対応」（日本臨床69巻増刊号4。平成23年5月。甲B2）は、本件ガイドラインに即してHBV再活性化対策について述べた論文であるところ、上記論文には、非活動性HBVキャリアにおける再活性化に関連して、海外における30人のHBs抗原陽性の悪性リンパ腫患者に対する化学療法において、ラミブジン予防投与群と非投与群を比較したところ、非投与群では53%にHBV再活性化がみられたのに対し、投与群では1例もみられず、ラミブジンの予防投与の有効性が示されたとの紹介があり、平成15年発表の海外の論文が引用されている。

この海外の調査結果は、大規模な調査に基づくものではないものの、非活動性HBVキャリアの悪性リンパ腫患者に対する化学療法の際に核酸アナログ製剤を予防的に投与することにより、HBV再活性化防止に関し良好な効果が得られると考えることについて、相応の根拠となる知見であるといえ、ここから、HBs抗原陰性の既往感染者である悪性リンパ腫患者に対する化学療法の際に核酸アナログ製剤を予防的に投与することにより、良好なHBV再活性化防止効果を得ることができるとの推論も可能である。

もっとも、上記の調査結果は、調査の規模等に鑑み、HBV再活性化防止についての確立した知見を導くことができるものであるとはいえない。また、HBVは遺伝子型により臨床像や治療反応性が異なり、国際的な地域間で優勢な遺伝子型が異なること（甲B3、甲B10、乙B29）に照らすと、このような海外の臨床研究に基づく成果が我が国の臨床医療においてどの程度妥当するかは、検証の対象となるべきであると解される上、これが海外における研究であることに照らせば、

我が国の悪性リンパ腫治療の臨床現場において、本件ガイドライン公表時に既に周知のものであったと認めるには足りない。

(イ) 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（甲B18）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（ここでいうキャリアには、一般にいう既往感染者を含み、4例がde novo B型肝炎と思われる症例であるとされている。）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。なお、上記報告書には、上記のような治療方針の確立のために、劇症肝炎分科会のワーキンググループは、厚生労働省「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」班と合同で「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎に対する診療ガイドライン案」を作成した旨の言及がされている。

上記①及び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及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。

(ウ) 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(乙B12)、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及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(乙B15)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

上記イ(ア)記載の論文(甲B2)は、既往感染者におけるHBV再活性化に関連して、前記争いのない事実等(5)ウのとおり本件ガイドラインにおいて言及のあるHu iらの調査を紹介し、これによれば、HBs抗原陰性かつHBs抗体及びHBc抗体のいずれか一方又は双方が陽性の悪性リンパ腫244例を対象に、前向きコホートの手法によりde novo B型肝炎の発症率を調査したところ、リツキシマブとステロイドを併用した化学療法では49例中6例であったことを述べる。

この知見は、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について参考となる知見であると考えられる。

もっとも、de novo B型肝炎の発症率については、我が国の内外で調査がされていたが、平成21年頃以降に発表された調査結果においてもばらつきがみられるこ

と（甲B19〔137～141頁〕）、上記イ(ア)記載の論文（甲B2〔523頁の図2〕）及び平成24年10月の日本血液学会学術集会での田中靖人の発表論文「がん薬物療法に伴うB型肝炎ウイルス再活性化と対策」（乙B15〔311頁の図3〕）によれば、上記のH u iらの調査の後、HBs抗原陰性かつHBs抗体及びHBc抗体のいずれか一方又は双方が陽性の患者に対するリツキシマブとステロイドを併用した化学療法によるHBV再活性化の我が国における頻度についての研究が進行途上であったことがうかがわれること等を考慮すると、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及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キャリア又は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（その投与及び投与中止によって生ずるリスク〔上記(1)ア参照〕や、医療資源配分の観点や保険診療制度を前提とした医療経済上の観点による社会的負担）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。

そして、本件合同報告末尾の記載（前記争いのない事実等(5)エ）は、その旨を

明確に表したものであるというべきである。また、前記争いのない事実等(6)記載のとおり、平成23年9月に本件疑義解釈資料が示されたことは、本件ガイドラインが上記認定にかかる性格のものであることを裏付けるというべきである。

### (3) まとめ

以上によれば、被告病院の大学医学部附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サン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（前記第2の2(1)（原告らの主張）イ参照）の当時において、HBV既往感染者に対しリツキサンの投与を行うに当たり、本件ガイドラインに従ったHBV-DNAのモニタリング及び肝障害発症前の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。

したがって、本件診療において、被告病院の医師らが、本件患者につきHBV-DNAの検出が可能となった時点で直ちに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とは認められない。

### (4) 本件診療についての検討

以上の認定判断を前提に、本件診療について検討しておく。

ア 前記争いのない事実等(3)で認定した診療経過によれば、本件診療において、被告病院の医師らは、平成21年11月26日の検査の結果、本件患者のHBc抗体が陽性であったことに照らし、リツキサン併用THP-COP変法によるde novo B型肝炎の発症リスク及びそれが劇症化するリスクがあることを認識し、初回のリツキサン投与の前にHBV-DNA定量検査を行って血中HBV-DNAが検出されないことを確認し、その後は、主として肝機能マーカーであるAST/ALTを中心として、肝機能が悪化した際に変動する血液検査項目に注意を払い、異常を認めたときにHBV-DNA定量検査やHBV関連の抗原・抗体検査を行い、AST/ALTの軽度上昇を契機に検査によりHBV再活性化を認め肝炎に対する治療を開始したことが認められる。

イ 上記(1)から(3)までにおいて検討したとおり、同月から平成23年9月29日の12～28週前頃までの当時、HBV既往感染者に対し免疫抑制作用を有する治療を行う場合について、核酸アナログ製剤の投与を予防的に又は肝障害発症前の早期に開始することによって得られる効用の程度を評価するために十分な知見が確立していなかったと認められ、そのような状況下では、本件診療に当たった被告病院の医師らは、予防的投与ないし早期投与の効用とリスクを合理的に判断するよう努めつつ、医療経済上の観点等に関する当時の実情を踏まえて、本件患者の具体的病状に応じた裁量的判断を行うほかなかったこととなる。

そして、①本件患者は、既往症が多く、継続的服用が必要な薬剤の追加投与に対し控えめな態度をとることにも合理性が認められること、②一般的には核酸アナログ製剤投与の適応は慎重に解されており、また、バラクルードの添付文書には、免疫抑制作用を有する治療を行う際のB型肝炎発症予防は効能として示されていないこと（上記(1)ア）、③本件疑義解釈資料が同年9月22日に示されたこと（前記争いのない事実等(6)）に表れているように、それ以前は、診療報酬算定の実務において、肝機能の異常が認められない場合の核酸アナログ製剤の投与が保険適応であるかどうかについて疑義があったこと、④本件診療当時のリツキサンの添付文書や安全性情報にも、HBV-DNA定量検査の実施や肝障害発症前の抗ウイルス薬の投与を推奨する記載はなかったこと（上記(1)イ）に照らせば、本件患者に対する核酸アナログ製剤の予防的投与ないし早期投与に慎重な態度をとることにも一定の根拠があったといえる。

ウ 上記イを考慮すると、本件診療において被告病院の医師らが上記アのような治療方針を採ったことが、診療における医師の裁量を逸脱したものとはいえない。

エ なお、本件患者は、リツキサンによる治療を開始する前の平成21年11月27日採取の血液では、HBV-DNA定量検査の結果が「ケンシュツセズ」であったが、平成22年6月17日採取の血液では、「(+) < 2. 1 L o g C / m l」であった。

この点について、被告は、2.1未満の検査結果は、カットオフ値未満であるから、すなわち感度未満であり、何らかのPCR産物が検出されたとの意味である「(+)」の検査結果は臨床上有意でない旨主張する。

しかし、上記検査の検査結果票(甲A2)には、HBV-DNA定量検査につき、参考情報としての正常値が「カンドイカ」と記載された上で、検査結果が正常値でないことを示す「H」のサインが表示されている。

また、本件診療におけるHBV-DNA定量検査は、2.1から9.0までの定量が可能であったから、高感度の検査方法であるリアルタイムPCR法によっていたと解される(前記争いのない事実等(4)ウ(エ)参照)。そして、リアルタイムPCR法は、反応チューブ内において、PCRによる増幅過程において、PCR産物であるDNAコピーを蛍光により検出してその強度をモニタリングする方法であること(乙B14)からすると、蛍光を検出した以上は、定量可能範囲までには至らなくとも、検査対象のDNAコピーが有意な精度をもって検出されたことを意味し、「(+)<2.1LogC/ml」は、定量可能範囲に至らない程度のHBV-DNAが有意な精度をもって検出された、との意ではないかと考えられる。

そうすると、本件診療において、HBV-DNA定量検査の結果が、「ケンシュツセズ」から「(+)<2.1LogC/ml」へと変化したことは、HBV増殖の可能性を示すものとして留意することが望ましかったとも考えられるところである。

もっとも、仮にそうであるとしても、上記(1)から(3)までにおいて検討したところによれば、被告病院の医師らが本件患者について肝障害が表れる前に核酸アナログ製剤を早期投与すべき注意義務を負っていたとはいえないのであるから、損害と因果関係のある注意義務違反を見出すことはできない。

2 本件患者につきHBV-DNAが検出可能となった時点で核酸アナログ製剤の投与を開始することにより本件患者の死亡を防ぐことができたかどうか(因果関係)について

(1) 本件患者の死因について

ア(ア) 本件患者は、平成23年10月5日採取の血液によるHBV関連の抗原抗体検査及びHBV-DNA定量検査の結果、同月6日、HBVが再活性化し de novo B型肝炎を発症したものと判断され、同日からバラクルード内服による治療が、同月17日からインターフェロン療法が開始されるとともに、同日から3日間ステロイドパルス療法が行われた。本件患者のAST/ALTは、同日の800/396をピークに減少に転じた。

また、本件患者は、同月21日の腹部CT検査の結果、少量の腹水と肝腫大が認められ、腹水は同月7日より増加、肝腫大はわずかに増大していることが疑われ、また、左右の胸水が出現した。同月28日の腹部CT検査の結果、肝実質の縮小がみられ、腫大が改善したと判断されるとともに、胸腹水の減少が認められた。

(以上(ア)につき、前記争いのない事実等(3)エ、乙A17の1)

(イ) 仮に本件患者の de novo B型肝炎が劇症肝炎に至っていたとすると、上記のAST/ALTの減少は、治療に反応して肝細胞の傷害が抑えられたためではなく、肝細胞の壊死が進んだことにより、傷害される肝細胞が減少したためであることになる。

しかし、本件患者は、同年11月10日の検査と同月14日の検査の間にT-Bilの顕著な上昇がみられた上、同日には血中アンモニアの上昇が観察され、同月15日には肝性脳症の症状である羽ばたき振戦が出現、ワーファリンの中止にもかかわらずPT-INRが4を超え、肝不全の進行に対し輸血がされるなど、同月中旬に至って肝不全が顕著となったのであって、同年10月17日の時点で既に広範な肝細胞の壊死が生じていたとすることは、このような症状の経過と整合的でない。また、上記のとおり、同月28日のCT所見は、同月21日のCT所見に比して改善がみられており、同月17日の時点で既に広範な肝細胞の壊死が生じていたとすることは、このCT所見とも整合的でない。

(ウ) そして、本件患者には、肝萎縮や、AST/ALTの値が数千のレベルに

著増するなど、劇症肝炎を前提としなければ説明困難な所見がみられない。

(エ) そうすると、同年11月中旬以降の顕著な肝不全の原因が de novo B型肝炎の劇症化であると考えることには、疑問がある。

イ 他方で、下記の各事情に照らすと、同月中旬以降に顕著に生じた肝不全は、悪性リンパ腫の肝浸潤が原因であると考えるのが整合的である。

(ア) 本件患者は、DLBCLの初回治療の当時、すでに体調不良があり、下腹部に急速に増大する腫瘍が発現しており、平成21年11月27日のCT検査の結果、胸水及び腋窩リンパ節の腫大が認められ、病期（前記争いのない事実等(4)ア(ウ)）は少なくともⅢ期である可能性が高いとされた（前記争いのない事実等(3)ア(ア)、(イ)及び(ウ)）。

そうすると、本件患者は、治療開始時において、年齢は60歳以上、病期は少なくともⅢ期、LDH高値であったから、IPI（前記争いのない事実等(4)ア(エ)）による高リスク群に属し、これによると、CHOP療法を受けた場合であっても予後は厳しい見通しであると評価される状況であったといえる。

加えて、本件患者は、初回治療時に心不全の増悪のため化学療法を完遂することができず、THP-COP変法2クールとリツキサンの投与、放射線治療を受けるにとどまった上、初回治療後、中枢神経である小脳に早期再発し、放射線治療を受け、さらには、2回目の治療を終えて退院した後、約半年後に体幹に多発性に再発した（前記争いのない事実等(3)）。

このように、本件患者は、初回治療時に根治的な化学療法を十分に行うことができず、初回治療後、化学療法による治療が困難な中枢神経に早期再発し、その後多発性の再々発がみられたのであって、このような経過と治療開始時の予後評価を併せ考慮すると、再々発に対する治療後、治療が奏功したとはいえ、さらなる再発を予想せざるを得ない状況であったと解される。

(イ) 平成23年11月9日、胸部CT検査が行われ（前記争いのない事実等(3)エ(ス)）、読影担当医は、縦隔内に小さなリンパ節が複数あり、同年7月8日の画

像と比べて軽度目立つ旨の意見を述べた（乙A4〔552頁，813～814頁〕，乙A6の6の2）。

その後，同年11月14日の胸部及び腹部CT検査の結果，左鎖骨上窩及び縦隔内に同月9日の画像と比して増大傾向を示す複数の小リンパ節が認められ，また，肝腫大がやや強くなっているように認められた（前記争いのない事実等(3)エ(セ)，乙A17の2）。

同月15日，悪性リンパ腫の腫瘍マーカーであるsIL-2Rが18032であり，著明に上昇していた（前記争いのない事実等(3)エ(ソ)）。

同月17日の腹部超音波検査の結果，肝臓内に多発する数mmから8mm程度の低エコーの病変が認められた。同月18日に肝造影超音波検査が行われたところ，造影前は前日と同様の所見であり，かつ，造影後は病変部位に造影剤の取込みが認められ，血流があることが確認された。なお，悪性リンパ腫の肝浸潤は，低エコー域として描出される。（乙A4〔590頁，597頁〕，乙A8，乙A17の3，乙B17）。

同月17日及び同月18日のsIL-2Rはそれぞれ26441，49751であり，著明に増加していた（前記争いのない事実等(3)エ(チ)及び(ツ)）。

これらの各所見は，悪性リンパ腫の再発に合致する。

ウ(ア)ところで，被告病院消化器内科及び血液腫瘍内科の医師らは，同月14日の夜にカンファレンスを行い，好中球減少の原因について検討し，血液腫瘍内科の医師らは，上記カンファレンスの時点で悪性リンパ腫再発を疑う積極的な理由はなく，骨髓検査を実施するかどうかは今後の状況をみて判断する旨の意見を述べたことが認められる（乙A4〔568頁〕，証人I医師）。

原告らは，上記カンファレンスをはじめ，被告病院医師らによる当時の検討状況からしても，同日及び同月15日頃にみられた肝不全進行の原因は悪性リンパ腫ではないと主張する。

(イ)しかし，上記カンファレンスでは，好中球減少の原因について，感染症，

薬剤性、悪性リンパ腫のいずれかであろうとの前提に検討がされていることからすると（乙A4〔567～568頁〕）、「悪性リンパ腫再発を疑う積極的な理由はない」との意見の趣旨は、考えられる上記の3つの原因の中から悪性リンパ腫再発であると結論付ける根拠は乏しいというものであると解され、悪性リンパ腫の可能性を除外するものとは解されない。

また、上記カンファレンスに先立ち、同月8日、本件患者の歩行時に右に傾くようなふらつきがあると家人から説明があったことから、同日、悪性リンパ腫再発を除外する目的で頭部MRI検査が行われ著変がみられなかったが、同月14日においても本件患者のふらつきが持続していた経緯があったことからすると（乙A4〔547～564頁〕）、上記カンファレンスの当時、被告病院の担当医師らは、悪性リンパ腫の再発としては主として脳における再発を念頭におき検討を行っていたと解され、悪性リンパ腫の肝浸潤を念頭にその可能性について検討がされたとは認められない。

なお、同日の胸腹部CT検査の結果指摘されたリンパ節の増大傾向は、後に判明したsIL-2R高値や造影剤取込みを伴う肝臓内の多数の低エコー病変と併せ検討することにより悪性リンパ腫の再発との判断の根拠となるものであるから、被告病院の担当医師らが同日の時点で悪性リンパ腫の再発を強く疑っていなかったからといって、上記CT所見が悪性リンパ腫の再発を示すものでないことにはならない。

そして、同日頃から同月16日頃まで、感染の疑いを優先した診療が行われたものの、その間の同月15日にsIL-2Rの測定が行われ、この結果が高値であったことを受けて、悪性リンパ腫再発の可能性は低いと思われるが注意が必要であるとの検討がされ、本件患者の体調により可能であれば同月18日にPET-CT検査を行うとの計画が立てられており（乙A4〔564～577頁〕）、悪性リンパ腫再発についての検討が継続されていたと認められる。

そして、同月17日の腹部超音波検査の結果、肝臓全体に多数の低エコー病変が観察されたことについて、膿瘍及びリンパ腫再発による腫瘍が考えられたが、鑑別

が困難であったため、本件患者の状態から可能であれば翌日に造影超音波検査を行うことが予定された。同月18日、肝造影超音波検査が実施され、消化器内科の担当医師は、低エコー病変に内部血流があるため膿瘍は否定的で、悪性リンパ腫の可能性があると検討を行った。G医師及びI医師は、肝造影超音波検査の結果を踏まえ、悪性リンパ腫と考えて矛盾はなく、そうであれば治療がなく、確定診断のための生検は本件患者の状態に照らし困難であるから、サイトカインの一種であるsIL-2Rの高値に対し高サイトカイン血症としてステロイド投与による治療を行い、反応がなければ、やはり悪性リンパ腫の再発であると判断せざるを得ないと検討を行った。（乙A4〔590頁，597～599頁〕）

このような経過からは、被告病院の担当医師らは、肝造影超音波検査の結果を得た後には、悪性リンパ腫の再発である可能性が濃厚であると判断していたことがわかれる。

他方で、被告病院の担当医師らが同月14日以降に行った上記検討過程において、肝炎の悪化は常に除外されていた（乙A4〔567～598頁〕）。

(ウ) そうすると、本件診療当時の被告病院医師らによる検討状況は、本件患者について悪性リンパ腫の肝浸潤が生じたことと矛盾しないというべきである。

エ 以上によれば、同月中旬頃から顕著となった本件患者の肝不全の原因は、悪性リンパ腫の肝浸潤であるとする合理的理由があり、本件患者がB型肝炎による肝不全を原因として死亡したと認めるに足りない。

## (2) 小括

上記(1)の検討によれば、原告ら主張の注意義務違反と本件患者の死亡との間には、因果関係を認めることができない。

## 3 結論

以上によれば、上記1のとおり、被告病院の医師らには原告ら主張の注意義務違反が認められず、また、上記2のとおり、原告ら主張の注意義務違反と本件患者の死亡との間には因果関係が認められないこととなる。

よって、原告らの請求は、その余の点について判断するまでもなく、いずれも理由がない。

以上の次第で、主文のとおり判決する。

大阪地方裁判所第19民事部

裁判長裁判官 川 畑 正 文

裁判官 塚 田 奈 保

裁判官 金 好 ま や