

文献報告	年	出所	内容
5-16-25	1981 (S56)	麦島秀雄, 上瀬英彦, 三間屋純一 「Plasmapheresis と Hemoperfusion により救命し得た血友病 B の HB ウイルスによる劇症肝炎例」 <i>臨床血液</i> 1981; 22(10); 1628-1630	第IX因子製剤を投与した後、HBV による劇症肝炎で昏睡に陥った血友病 B 患者を救命できた症例が記載されており、最近では、高単位第VIII因子、第IX因子製剤の開発により血友病患者の止血管理は一層容易になりつつあるが、その反面、副作用の一つとして肝炎の問題が大きくクローズアップされていることを記載。
5-16-26	1981 (S56)	Arie J. Zuckerman, Colin R. Howard 著・西岡久壽弥 訳 『ウイルス肝炎』 文光堂, 1981.	非A非B型肝炎ウイルス潜在の可能性から、フィブリノゲン、第VIII因子及び第IX因子はなお肝炎発症の高度の危険性を有する製剤と考えるべきであること、非A非B型肝炎ウイルスのスクリーニングが可能になるまで、生命の危険のある患者に対し、濃縮された血液製剤を使用することは制限すべきであることを記載
5-16-27	1982 (S57)	出口克己__ほか 「血友病における補充療法の副作用」 <i>日本血液学会雑誌</i> 1982; 45(5); 80-91	著者らの経験した肝炎発生について、多供血者プール血漿からの F・IV製剤を使用開始した 1978 年には 5 例(血友病 B 3 例)、1979 年には 3 例(血友病 B 2 例)に認められ、この 2 年間に集中したことを記載し、この成績は、単一供血者からの抗血友病製剤を使用していた頃に比べると、多供血者のプール血漿からの製剤使用後にその発生頻度が増加しており、この傾向がとくに F・IV製剤で強いとする報告と一致すると述べる。
5-16-28	1982 (S57)	Gerety RJ, Aronson DL. Plasma derivatives and Viral hepatitis. <i>Transfusion</i> 1982; 22(5); 347-351	ウイルス性肝炎は、血漿由来製剤の静脈内持続注入後に現われる最も重要な副作用のひとつであること、高リスク製剤であるフィブリノゲン、抗血友病因子(第VIII因子濃縮製剤、AHF)及び第IX因子製剤(II、VII、IX、X複合体)について、心臓手術を受けこれらの製品の投与を受けた 8 例の患者全てに Non-A、non-B 型肝炎が現れたのに対し、145 例の対照ではこれが現れたのは 4 例であったことなどを記載。
5-16-29	1983 (S58)	池ノ上克, 鮫島浩 「母体の出血傾向出現例に対する治療」 <i>産科医学</i> 1983; 13(4); 525-529	産科 DIC の補充療法として従来しばしば用いられてきた fibrinogen 製剤は、血清肝炎を起こす危険性が高いことから最近では避ける傾向にあると記載。
5-16-30	1983 (S58)	吉原なみ子 「供血者の選択に必要な検査」 <i>Medical Technology</i> 1983; 11(7)臨時増刊; 592-601	直近 3 年間の非 A 非 B 型肝炎発症率の上昇の原因の一つに、平均輸血量とくに血液成分輸血(血液成分製剤)の増加があると思われること、加熱人血漿蛋白及びアルブミンは輸血後肝炎の原因になりにくいのが、血漿、特にグロブリン製剤、フィブリノゲン、凝固性剤などは輸血後肝炎と大いに関連があり、これらの製剤の使用量急増は、非 A 非 B 型肝炎の増加の一端を担っているかもしれないと記載。
5-16-31	1983 (S58)	清水勝 「血液凝固異常と輸血」 <i>医学と薬学</i> 1983; 9(1); 149-158	アメリカでは肝炎発症の危険性が高いことおよびフィブリノゲン製剤のみを投与する適応症例が先天性のフィブリノゲン異常症や欠乏症を除いてありうるかという問題提起もあり、最近では製造が中止されていること、凝固第IV因子複合体については、プール血漿から作られるため、肝炎発症の危険性が非常に高いことを記載。

文献報告	年	出所	内容
5-16-32	1984 (S59)	横井泰__ほか「凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について」 日本輸血学会雑誌 1984; 30(5); 370-371	東大胸部外科教室において、濃縮凝固因子製剤の投与を試みた結果、肝機能障害例の多発をみたことから、その追跡調査を行った報告であり、肝炎発生率は、凝固因子製剤と輸血併用の場合 57%、凝固因子製剤のみの利用の場合 33%、輸血のみの場合 2%であったこと、凝固因子製剤別の肝炎発生率は、フィブリノゲン製剤 57%、クリスマシン 82%、AHF (乾燥抗血友病人グロブリン) 88%、クリオブリン 60%、コンコエイト 40%となったが 2 剤以上併用した症例が多いため、ある凝固因子製剤の肝炎発生率の高さは併用されることの多かった他剤による可能性があることを記載した上で、凝固因子製剤投与における肝炎発生率は驚くべき高さであり、以降教室では凝固因子製剤投与に関してきわめて慎重に対処することとしていると述べる。
5-16-33	1985 (S60)	C.M.Mannucci et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate. <i>Lancet</i> 1985; 2(8445); 1-4	乾燥加熱処理をした第Ⅷ因子製剤を投与した 13 例のうち、11 例が非 A 非 B 型肝炎に感染したことを記載し、同製剤を投与されたチンパンジーが非 A 非 B 型肝炎を発症しなかったことから、チンパンジーへの接種実験が人での感染性を全て再現するものではないことを示した。
5-16-34	1988 (S63)	堀之内寿人__ほか「加熱処理フィブリノゲン製剤によると思われる非 A 非 B 型肝炎の 1 例」 日本消化器病学会雑誌 1988; 85(8); 160	1987 (S62)年 4 月の加熱フィブリノゲン製剤単独投与の単独投与による非 A 非 B 型と思われる肝炎感染を報告し、加熱処理した製剤といえども肝炎を起こす可能性があるため、適応範囲を厳密にする必要があると述べる。
5-16-35	1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky Coagulation defects in pregnancy. <i>Obstetrics</i> 1989; 557-568	プールした血液から調整した濃縮フィブリノゲンは、肝炎及び AIDS 感染のリスクがより高いほか、血管内凝固を悪化させるとの見解もあると記載。
5-16-36	1989 (H1)	井上憲昭__ほか「加熱処理フィブリノゲン製剤 (フィブリノゲン HT (ミドリ)) による非 A 非 B 型肝炎の 5 例」 日本内科学会雑誌 1989; 78(5); 98	1987 (昭和 62) 年 9 月から 11 月の間に 5 名全員 (うち 2 名は輸血併用) が感染したことを報告し、現在行われている 60°C96 時間の加熱処理は肝炎予防には無効と考えられる旨を指摘。
5-16-37	1989 (H1)	R.Y.Dott et al. Screening for hepatitis infectivity among blood donors. A model for blood safety? <i>Arch Pathol Lab Med.</i> 1989; 113(3); 227-231	血液および血液製剤の安全性は、安全なドナーの選択、実験室レベルでの安全性試験、製剤の取り扱いという 3 つの関連した項目によって決まること、これらの項目に注意することで、輸血後肝炎の発生を過去 2 年間に比べて 50%減少させることができていることを記載。
5-16-38	1990 (H2)	大久保進__ほか「血友病患者ならびに人血漿分画製剤における C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体の検討」 日本輸血学会雑誌 1990; 36(4); 524-527	関西医科大学付属病院の第 1 内科で診療している血友病患者 38 例 (血友病 A33 例、血友病 B5 例) の血漿又は血清を対象として抗 HCV 抗体検査をしたところ、抗 HCV 抗体陽性率は、血友病 A 患者では 33 例中 28 例 (84.8%)、血友病 B では 5 例中 5 例 (100%) だったことを記載し、輸血よりも、多人数分の血漿を原料とする濃縮凝固因子製剤が HCV の感染源として考えられると述べる
5-16-39	1993 (H5)	泉信一__ほか「C 型慢性肝炎経過中に急性肝不全症状を呈した Acute on chronic の一例」 日本消化器病学会雑誌 1993; 90(臨時増刊); 336	フィブリノゲン製剤の単独投与により、その 1 か月後から肝機能障害異常が出現し、以後、C 型慢性活動性肝炎と診断されたことを報告。

文献報告	年	出所	内容
5-16-40	2003 (H15)	長谷川泉 (名古屋市立大学) — ほか『血液 Fibrinogen 製剤による HCV 感染の検討』 <i>肝臓</i> 2003; 44(2); p169, A430	1986~1987年に製造されたフィブリノゲン製剤中に HCV の混入が確認され、過熱製剤中にも HCV が確認されたこと、それらのフィブリノゲン製剤中に HCV 1a, 1b, 2b のそれぞれ複数の clone が確認されたこと、特定のフィブリノゲン製剤を投与された4人の HCV 遺伝子解析を行ったところ、3人がフィブリノゲン製剤中の HCV clone の遺伝子配列(1a)と高い相同性が認められ、フィブリノゲン製剤による HCV 感染が強く示唆されたことおよび生体内で HCV 1a clone のみが持続感染していた機序は genotype-specific RTD-PCR からウイルス量の違いによることが示唆されたことなどを記載。
5-16-41	2007 (H19)	H.Yasunaga Risk of authoritarianism:fibrinogen-transmitted hepatitis C in Japan. <i>Lancet</i> 2007; 370; 2063-2067	日本は、FDA が肝炎の危険性のため fibrinogen の使用を禁じた 1977 年以降 1988 年まで同製剤特に産科出血に対して、効果の検証が不十分なまま使用し続けた。1997 年の教科書にも日本の産科学の権威によってその使用の推奨が記載されていた。およそ 1 万人の C 型肝炎がこれによって惹起されたことは、権威主義が治療方針の変更を妨げた結果に他ならない。科学者は evidence の検証を繰り返し行わなければならない。方針決定者達は現存の方針を最も新しい evidence に継続的にあわせる努力をすべきである。

(3) 行政、企業、医療関係者などの対応整理

この項目では、最新知見の認識および伝達状況等についての各主体の対応を整理、検証する。具体的には、いつ、どのような最新知見を入手したのか、また入手した最新知見に対してどのように対応したのかについて、行政（厚生省）、企業、医療現場の3者について整理、検証を行う。

1) 行政の認識および対応について

本項目では、慢性肝炎の予後の重篤性および当該血液製剤による肝炎感染の危険性について、いつ、どのような最新知見を入手したのか、またそれに対してどのような対応を取ったのかについて整理する。最新知見入手方法として、主に厚生労働科学研究費補助金による研究の成果と企業等からの副作用報告の2点に着目し、本項目ではこの2点について検証を行う。

i) 厚生労働科学研究費による研究について

本検証では、肝炎の予後の重篤性についておよび血液製剤による肝炎感染について、厚生労働科学研究費を用いてどのような研究がなされてきたのか、また、それらの研究成果がどのように行政施策に利用されてきたのかを検証する。

① 厚生労働科学研究費補助金による研究の概要

厚生労働省のホームページでは厚生労働科学研究費の概要について、以下のように記載されている。「少子高齢化の進展、疾病構造の変化、国民を取り巻く社会環境の変化、国民のニーズの多様化・高度化などに的確に対応した公正労働行政が求められています。行政施策は、適切妥当な化学的根拠に立脚する必要があります。そのためには、厚生労働所所管の国立試験研究機関等で研究を行うのみならず、産官学の各分野が協力して新しい知見を生み出す必要があります。厚生労働科学は、このような目的の為に行われる厚生労働省の研究を総称しています。現在の研究補助の萌芽は、昭和26年度に創設された公正科学研究費補助金制度です。それが漸次拡大され、昭和59年度からは対がん10ヵ年総合戦略が始まるなど、平成7年度以降は国全体の科学技術基本計画に基づき、大幅な拡大が見られています。平成18年度には、428億円の研究費により17事業で1,400近くの研究をサポートしています。」

現在、厚生労働科学研究費事業は、行政施策研究、厚生科学基盤研究、疾病・障害対策研究、健康安全確保総合研究の4分野17事業から構成されている。原則として公募により研究課題及び研究班を募集し、評価委員会の評価を経て採択が決定される。採択された研究は終了時に研究報告書を提出する。提出された研究報告書は国立保健医療科学院のホームページ上で公開される。（ホームページ上でデータベース化されている研究は平成11年度以降の研究である。ただし、研究抄録については一部平成9年度から、研究報告書本文については一部平成10年度から収載されている。）

② 厚生労働科学研究費補助金による肝炎の予後及び血液製剤による肝炎感染に関する研究

肝炎の予後ならびに血液製剤による肝炎感染の研究についても厚生労働科学研究費補助金（旧厚生科学研究費補助金）によるものがある。本項目では、これらの事柄について研究が厚生労働科学研究費補助金によって行われるに至った経緯およびその代表的な研究成果をまとめる。

厚生労働科学研究費補助金によって肝炎に関する研究を行った主な研究班としては、1963(S38)年

に厚生省による「血清肝炎の予防に関する研究班」が設置された。この研究班の発足経緯としては、輸血後肝炎の頻度が高いことや輸血後肝炎の慢性肝炎への移行率が高いことなどが学会で注目され、文献発表等が多く行われていた結果だと考えられる。

また、1972 (S47)年には、血清肝炎の予防に関する研究班および科学技術庁の血清肝炎の特別研究を引き継ぐ形で、「特定疾患：難治性の肝炎調査研究班」が発足した。

さらに、A型肝炎およびB型肝炎の病態解明により、A型でもB型でもない非A非B型肝炎が注目されるようになり、1976 (S51)年に難治性の肝炎調査研究班に「非A非B型肝炎分科会」が設置された。

肝炎の病態および予後の重篤性に関しては、主にこれらの研究班により研究がなされ、研究成果として、1969 (S44)年には血清肝炎が遷延化すれば、慢性肝炎を経て肝硬変に進展するものがあると述べられており、また、1977 (S52)には非A非B型肝炎には慢性化する例が少なからず認められ、難治性の肝炎に占める割合が多いということが述べられている。これらの研究成果および、血液製剤による肝炎感染の可能性が医師の間では半ば常識的に認知されていたこと、および(2)-2)-ii)で述べたように、厚生省血液研究事業において1908 (S55)に長尾が血液製剤による治療を受けた血友病患者の肝炎発生頻度が高いことなどを述べ、クリーンな血液製剤の必要性を指摘していることから考えても、厚生労働科学研究費補助金による研究成果として、血清肝炎が慢性肝炎を経て肝硬変に進展することや非A非B型肝炎の難治性肝炎に占める割合が高いこと、血液製剤による治療により肝炎発生頻度が高いことなどが知見として得られていたことが分かる。

③ 厚生労働科学研究費補助金による研究の活用

上記のとおり、昭和50年代(1975~)には、血清肝炎が慢性化し肝硬変に進展する場合があること、非A非B型肝炎の難治性の肝炎に占める割合が高いこと、および血液製剤による治療によって肝炎に感染する可能性があることは、いずれも厚生労働科学研究費補助金による研究成果としても得られていた。(最も、慢性肝炎の予後が重篤であるということが科学的に解明されたのは、(2)-1)で述べたとおりC型肝炎ウイルスが同定された1988 (S63)年以降であると考えられる。ただし、慢性肝炎について予後不良とも言い切れず、一方で予後良好というわけでもないという、いわばグレーの状況であったことは当時の知見においても明らかであると考えられる。)しかしながら、それらの知見が医療現場においては十分に認識されておらず、フィブリノゲン製剤の使用はその後も続き、その結果多くのC型肝炎感染を引き起こした。このことから考えるに、当時、厚生労働科学研究費補助金による研究成果が十分に周知・伝達されていたとは言いがたく、研究成果の活用という面で大いに問題があったと考えられる。

先述したとおり、現在は厚生労働科学研究費補助金による研究は研究報告書としてまとめられ、国立保健医療科学院にのホームページ上で公開されており、これらの研究については、研究の成果・内容の中間評価、事後評価等の評価がなされている。また、研究成果の施策への反映状況等についての検討は、厚生労働省科学技術部会で行われており、平成17年度より、行政効果報告のWEB登録が施行され、研究終了課題の主任研究者に研究終了年度から3年間にわたりデータの更新を依頼することで、論文および学会発表の内容・回数や、行政観点からの成果、ガイドライン等の開発・審議会等で参考にされた日時等を経時的に更新できる仕組みを構築している。これらの制度により、単に学術的な研究成果のみの評価ではなく、政策的・社会的な影響についても評価する試みがなされている。