

文献報告	年	出所	内容
5-16-8	1967 (S42)	二之宮景光 (東京大学輸血部) ほか 「輸血源よりみた血清肝炎発生に関する考察」 日本輸血学会雑誌 1967; 14(4・5・6); 184-185	供血源と肝炎の発生について調査したところ、献血単独輸血で肝炎を発病したものの中にフィブリノゲン製剤の投与が行われていたこと、胸部外科でフィブリノゲン製剤の投与を受けた6症例のうち4症例に肝炎の発生を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
5-16-9	1968 (S43)	二之宮景光 (東京大学胸部外科) ほか 「手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究」 日本輸血学会雑誌 1968; 16(4・5); 119-121	東大第2外科、胸部外科における輸血後肝炎発生の状況について、フィブリノゲン製剤を投与したものの中で、3例について発生を認めたとして、さほど出血も甚だしくなく必然性の乏しい2,3の症例に対して行われたフィブリノゲン製剤の漫然とした投与は反省すべきものと考えていると述べる。
5-16-10	1970 (S45)	Kingdon HS.(USA). Hepatitis after Konyne. <i>Annals of Internal Medicine</i> 1970; 73(4); 656-657	Konyne 後の肝炎について、第IX因子欠乏症 (血友病 B) の診断を受け、Konyne の投与が行われた27歳の白人男性が、それまでの21ヶ月間に、Konyne 以外の注射療法は受けておらずに、肝炎の臨床診断が下されたことを報告し、このことは少なくとも一部の Konyne 製剤はヒトに於いて血清肝炎を惹起することを証明するものであると述べる。
5-16-11	1971 (S46)	Sutton DM.(USA) et al. Intravascular coagulation in abruptio placentae. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 1971; 109(4); 604-614	凝固因子濃縮製剤、特にフィブリノゲンを投与することは、血清肝炎を伝播するリスクがかなり高く、線維素溶解を一層亢進させ、凝固障害が悪化する可能性があることから、適切ではないことを記載。
5-16-12	1971 (S46)	B. F. Boklan(USA). Factor IX concentrate and viral hepatitis. <i>Annals of Internal Medicine</i> 1971; 74(2); 298	第IV因子濃縮物及びウイルス性肝炎について、10例の患者が Hemoplex (※Konyne) の投与を受け6ヶ月以内に4例が臨床的に肝炎に感染し、肝炎に感染した患者たちは、異なるロットの第IX因子濃縮製剤の投与を受けていたこと、およびこれらの患者の死亡率はゼロで、各患者とも3~6週間で回復が得られたと記載。
5-16-13	1971 (S46)	Hellerstein LJ(USA), Deykin D. Hepatitis after Konyne administration. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1971; 284(18); 1039-1040	Konyne 投与後の肝炎として、ベスイスラエル病院では Koyne の投与後恐らく肝炎と思われる臨床例が70% (7例中5例) あるいはほぼ確実な肝炎の症例が40% (7例中3例) 発生していることを記載。このことから血漿で十分な治療を行うことのできない遺伝性の第II、VIII、IXあるいはX因子欠乏症の診断が確立している患者に限って、この製剤を用いるよう制限していると述べる。
5-16-14	1972 (S47)	Oken MM(USA), Hootkin L, DeJager RL. Hepatitis after Konyne administration. <i>The American Journal of Digestive Diseases</i> 1972; 17(3); 271-274	Konyne 投与後に生じた肝炎について、Koyne を投与した患者8例のうち5例が、その後6ヶ月間に肝炎を発症し、うち2例がその後肝不全で死亡したことを記載し、考察として、この結果は、Konyne を投与すると、肝炎が続発症として頻繁に生じることを示唆した従来の報告を確認するものであると述べる。
5-16-15	1972 (S47)	Faria R, Fiumara NJ.(USA). Hepatitis B associated with Konyne. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1972; 287(7); 358-359	コーナインに関連したB型肝炎について、コーナインを投与された9人の患者中、6人が黄疸性肝炎を発症した。7人目の患者は、非黄疸性肝炎であったこと、コーナインを投与されなかった23人の患者のうち、肝炎を発症したのはたった1人であったこと記載し、肝炎発生率の違いは、コーナインを投与された患者には肝炎のリスクが増大することを明らかに示しており、コーナインの使用に関する医学的適応は、肝炎の発症率が著しく増大するリスクと比較考量の上、決定されるべきであると述べる。

文献報告	年	出所	内容
5-16-16	1973 (S48)	AMA department of drugs. AMA drug evaluations 2nd ed. Publishing Sciences Group, inc; 1973;	第IX因子複合体（ヒト）は、急性ウイルス性肝炎を惹起することがあり、コーナインの場合肝炎の発現率はかなり高いことおよび、フィブリノゲンは急性ウイルス性肝炎を惹起することがあり、いくつかの研究で発現率は15~20%と言われていること、クリオプレシピテートが有効なフィブリノゲン給源として用いることができ、これにより肝炎の高リスクを伴うプール製剤の危険性を避けられることなどを記載している。
5-16-17	1974 (S49)	Barker LF, Hoofnagle JH. Transmission of viral hepatitis, type B, by plasma derivatives. <i>Dev Biol Stand</i> 1974; 27:178-188	フィブリノゲン製剤による肝炎感染について、1948 (S23)年に Janeway が、1ロットあたり2000例までのドナーからの血液から成る血漿プールから調整したフィブリノゲンを投与した43例のレシピエントに於いて、肝炎が10%に発現したことを報告したこと、1957 (S32)年に Skinner は、フィブリノゲン製剤を投与した17例中6例に肝炎が発生したと発表したこと、1965 (S40)年に Phillips は78例中11例、1966 (S41)年に Anderson らは394例中34例、Mainwaring らは9例中5例、1969 (S44)年に Boeve らは32例中10例の発生を報告していることを記載。また、第IX因子複合体濃縮製剤について、これらの投与を受けたレシピエントにB型肝炎ウイルスを感染するという記載があることを記載。 これらの報告を受けて、フィブリノゲン、抗血友病因子及び第IX因子複合体を肝炎伝播の危険性の高い製剤に分類し、その使用を臨床上決定する際には肝炎リスクを考慮に入れなくてはならないと警告
5-16-18	1975 (S50)	J. Craske et al. An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor-VIII concentrate. <i>The Lancet</i> 1975; 2(7927); 221-3	第VIII因子製剤を投与された18例のうち、7例に非B型肝炎に、4例がB型肝炎に感染し、うち2名は非B型肝炎とB型肝炎両方に感染したことを記載。
5-16-19	1976 (S51)	Hoofnagle JH.(USA) et al. The prevalence of hepatitis B surface antigen in commercially prepared plasma products. <i>The Journal of Laboratory and Clinical Medicine</i> 1976; 88(1); 102-113	HBsAg が陽性であるか陰性であるかにかかわらず、”高リスク“の血漿製剤（フィブリノゲン、抗血友病因子、第IV因子濃縮製剤）は、なお肝炎を発生させ得るものと見なされるべきであること、HBsAg 陽性反応が稀にしかみられないフィブリノゲンに、感染症を示すことが繰り返し証明されていることから、フィブリノゲンのHBsAgの状態（陰性であるか、陽性であるか）は、その感染力を十分に反映しているとはいえないこと、第IX因子濃縮製剤は、驚くほど高い割合の患者で感染性を示すことが明らかにされていることなどを記載。
5-16-20	1978 (S53)	吉利和 訳 『ハリソン内科書 第8版』 廣川書店; 1978.	正常血漿中のフィブリノゲン値は、200mg/dl から400mg/dl であるところ、その欠乏は、先天性に起こることも、獲得性に起こることもあり、低フィブリノゲン血症及び血管内凝固を伴う疾患には、①凝固への局所的刺激として、巨大血管腫、大動脈瘤、巨大血栓などの血管性のものと火傷、死児稽留、胎盤早期剥離、羊水栓塞などの組織障害、②蛇毒、ショック、グラム陰性菌又は腸性筋による敗血症、前立腺腫瘍、白血病などの凝固への全身的な刺激、肝臓障害による凝固調節の刺激場度がことが記載されている。 DIC に対する第1の処置は、原因疾患に対するものであり、次の処置は、血液成分の補充であることから、補充療法は、抗凝固療法を行わずに施行すると血液凝固に対してより多くの基質を提供するにすぎず、血液凝固がコントロールされているかどうかを確実に知ることは困難である上、肝炎感染の危険があることから、フィブリノゲンはできる限り投与しない方がよいことが記載されている。

文献報告	年	出所	内容
5-16-21	1979 (S54)	安田純一（国立予防衛生研究所）『血液製剤』近代出版；1979.	血漿分画製剤について、血液凝固因子の製剤では、プールした血漿に由来する肝炎病原体による汚染の危険が特に大きく、そのため個人由来の血漿または少人数の血漿プールから製造しようとする努力がなされるとの記載があり、また血液凝固因子製剤について、凝固因子製剤の多くがB型肝炎病原体による汚染の危険を有していると記載。 さらにフィブリノゲンの副作用の項目では、フィブリノゲンの適応症はかつて考えられたほど広汎ではなく、血管内凝固がおこっているときは、単独投与は凝結をより亢進させることになるので禁忌である、さらにフィブリノゲン製剤は多数の供血者の血漿をプールして製造されるため、肝炎感染の危険が大きいため、できれば1人あるいは少数の供血者血漿から由来するクリオプレシピテート（または乾燥抗血友病人グロブリン）を以て代用すべきであるという意見があるとのこと、血液凝固第IX因子製剤の副作用の項目では、肝炎の伝播と血管内凝固の多発とが最大の副作用といえと述べる。
5-16-22	1980 (S55)	赤羽賢浩（東京都臨床医学総合研究所肝炎部門研究部）ほか「チンパンジーを用いたヒト Non-A, Non-B 型肝炎の感染実験 -血漿分画製剤 (Fibrinogen) による継代感染実験-」 肝臓 1980; 21(1); 78	ヒトに非A非B型肝炎を起こすという臨床的事実が確認されているロットのフィブリノゲン製剤 10ml を静脈内に接種して経過を観察し、その第1代感染チンパンジーの血清を第2代チンパンジーに静脈注射して経過を観察し、第2代感染チンパンジーの血清を第3代チンパンジーに静脈注射して経過を観察したところ、いずれも非A非B型肝炎発症を確認したことを記載。
5-16-23	1980 (S55)	麦島秀雄（静岡県立こども病院血液腫瘍科），上瀬英彦，三間屋純一「血友病患児におけるB型患者について -自験例を中心に-」 小児科 1980; 21(11); 1361-1368	HBV感染率について18歳未満の血友病患者を対象にした調査では87%で、長尾らの84%、Speroらの98%とほぼ同率で、成人とほとんど差はなかったことを記載し、今後肝炎が大きな問題になるであろうことは多くの報告者が指摘していること、我が国では欧米に比べこの問題の解決に対する姿勢が消極的で、現状では回避できない副作用として片付けられる嫌いがあることを述べる。
5-16-24	1980 (S55)	Arie J. Zuckerman 著・三代俊治，赤羽賢浩 訳『ウイルス肝炎』 文光堂；1980	1965(S40)年にMosleyが、血液及び血液製剤を、その受血者に起こる輸血後肝炎の危険度にしたがって分類し、“平均的な危険”として新鮮血および1人の供血者からの血漿をあげ、“高度に危険”なものとしてはプールされた血漿、フィブリノゲン、抗血友病グロブリンをあげたこと、米国の2つの大学病院における輸血に関連した肝炎の中で、フィブリノゲンを輸血された人の比率が全血を輸血されて肝炎になった患者の35倍も多いという数字を引用していること、1966(S41)年3月から1970(S45)年1月までに、フィブリノゲンの投与を受けた80名の心血管系術後患者のうち15人(19%)が肝炎となり3人(4%)が肝炎で死亡していることなどを記載。 また、FariaとFiumara(1972)は開心術の術中術後に凝固因子製剤第II、VII、IX、X因子の投与を受けた患者について、処置を受けた9人の患者のうち6人までは黄疸性肝炎を起こし、7番目の患者は無黄疸性の肝炎を発症し、他方、凝固因子の投与を受けなかった22人の中には僅か1人が肝炎となったにすぎなかったと報告していることを述べる。
5-16-25	1981 (S56)	麦島秀雄（日本大学板橋病院小児科），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」 臨床血液 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。

文献報告	年	出所	内容
5-16-26	1981 (S56)	Arie J. Zuckerman, Colin R. Howard 著・西岡久壽弥 訳『肝炎とウイルス』講談社; 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 (三重大学第2内科) ほか「血友病における補充療法の副作用」日本血液学会雑誌 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B3例)、1979年には3例(血友病B2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(USA), 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(鹿児島市立病院周産期医療センター), 鮫島浩「母体の出血傾向出現例に対する治療」周産期医学 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(国立予防衛生研究所血液製剤部)「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(東京都立駒込病院輸血科)「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。
5-16-32	1984 (S59)	横井泰(東京大学胸部外科)ほか「凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 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。

文献報告	年	出所	内容
5-16-33	1985 (S60)	C.M.Mannucci et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate. <i>The 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(宮崎医科大学第2内科)ほか「熱処理フィブリノー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ーゲン製剤単独投与の単独投与による非A非B型肝炎と思われる肝炎感染を報告し、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. In: SA Turnbull, G Chamberlain, editors. <i>Obstetrics</i> ; Churchill Livingstone; 1989.	プールした血液から調整した濃縮フィブリノーゲンは、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(長野県厚生連富士見高原病院)ほか「加熱処理フィブリノーゲン製剤(フィブリノーゲン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(関西医科大学付属病院輸血部)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(旭川医科大学第3内科)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	フィブリノー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。
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」肝臓 2003; 44(2); 169, A430	1986~1987年に製造されたフィブリノーゲン製剤中に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ーゲン製剤中にHCV 1a, 1b, 2bのそれぞれ複数のcloneが確認されたこと、特定のフィブリノー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人がフィブリノーゲン製剤中のHCV cloneの遺伝子配列(1a)と高い相同性が認められ、フィブリノーゲン製剤による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。

文献 報告	年	出所	内容
5-16-41	2007 (H19)	H.Yasunaga. Risk of authoritarianism:fiburinogen-transmitted hepatitis C in Japan. <i>The 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。