

2008年12月5日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

**検証5:当該医薬品による肝炎感染の危険性及び  
肝炎の重篤性に関する知見の進展と医療現場への伝達状況**

アウトプット・イメージ

－ 目 次 －

(1) 検証項目の全体像と本日の検討内容 .....	3
(2) 肝炎の病態および肝炎感染リスクに関する知見の進展 .....	4
1) 血清肝炎、非A非B型肝炎、C型肝炎の予後に関する知見 .....	4
i) 昭和39年以前（～1964）の知見 .....	4
ii) 昭和40年代（1965～1974）の知見 .....	7
iii) 昭和50年代（1975～1984）の知見 .....	9
iv) 昭和60年以降（1985～）の知見 .....	14
v) 内科学の教科書における記載 .....	17
2) 血液製剤による肝炎等の感染リスクに関する知見 .....	18
i) 血液製剤の原料のおよび製造法の危険性について .....	18
ii) 当該血液製剤の投与による肝炎感染の危険性について .....	23
(3) 行政、企業、医療関係者などの対応整理 .....	30
1) 行政の対応について .....	30
2) 企業の対応について .....	30
3) 医療現場・学会の認識および対応について .....	30
i) 当該血液製剤投与による肝炎感染についての文献報告 .....	30
ii) 今日の治療指針の記載 .....	35
iii) 医療現場の認識および対応 .....	49
iv) 学会の認識および対応 .....	50
(4) 各主体の対応の問題点の整理 .....	54
(5) まとめ（現時点での） .....	54

(1) 検証項目の全体像と本日の検討内容

図表 5-1 検証 5 における検証項目の全体像

(1) はじめに	
(2) 肝炎の病態および肝炎感染リスクに関する知見の進展	
1)	血清肝炎、非A非B型肝炎、C型肝炎の予後に関する知見
i)	昭和39年以前(～1964)の知見の進展について
○	最新知見の内容および報告方法・場所
○	一般的知見についての考察
ii)	昭和40年代(1965-1974)の知見の進展について
○	最新知見の内容および報告方法・場所
○	一般的知見についての考察
iii)	昭和50年代(1975～1984)の知見の進展について
○	最新知見の内容および報告方法・場所
○	一般的知見についての考察
iv)	昭和60年以降(1985～)の知見の進展について
○	最新知見の内容および報告方法・場所
○	一般的知見についての考察
v)	内科学の教科書における記載
2)	血液製剤による肝炎等の感染リスクに関する知見
i)	血液製剤の原料および製造法の危険性について
①	売血原料の危険性について
②	プール血漿の危険性について
ii)	当該血液製剤の投与による肝炎感染の危険性について
①	フィブリノゲン製剤の投与による肝炎感染の危険性について
▪	紫外線照射処理について
▪	BPL処理について
▪	抗HBsグロブリン処理について
▪	乾燥加熱処理について
②	第Ⅸ因子複合体製剤による肝炎感染の危険性について
(3) 行政、企業、医療関係者などの対応整理	
1)	行政の対応について
i)	いつどのような知見を知ったのか
ii)	いつどの主体に知見を伝えたのか
2)	企業の対応について
i)	いつどのような知見を知ったのか
ii)	いつどの主体に知見を伝えたのか
iii)	いつどのような知見を見出したのか
3)	医療現場・学会の認識および対応について
i)	当該血液製剤投与による肝炎感染についての文献報告
ii)	今日の治療指針の記載
iii)	医療現場の認識および対応
iv)	学会の認識および対応
①	産科関連学会(日本産科婦人科学会、日本産科婦人科医会)の認識および対応
②	日本胸部外科学会の認識および対応
③	日本肝臓学会、日本輸血学会の認識および対応
(4) 各主体の対応の問題点の整理	
この項目の検証の内容については、(2)、(3)の検証の検証結果による	
(5) まとめ	

## (2) 肝炎の病態および肝炎感染リスクに関する知見の進展

### 1) 血清肝炎、非A非B型肝炎、C型肝炎の予後に関する知見

本検証では、血清肝炎、非A非B型肝炎、C型肝炎の重篤性に関して、各時点でのどのような文献報告がなされていたかを概観し、それらの報告により、各時点で医療現場が肝炎の重篤性に関してどのような認識を持ち得たかを検証する。

#### i) 昭和39年以前（～1964）の知見

図表 5-2 昭和39年以前（～1964）の肝炎研究に関する概要と背景

年	主な出来事	肝炎研究の進展	肝炎の予後の認識
1962 (S37)	(株)日本ブラッドバンクがフィブリノーゲン製剤の製造承認を申請		血清肝炎は慢性化することが多く、肝硬変に移行する場合もあり、従来考えていたよりも予後が不良であるとする文献が多い。ただし、慢性肝炎の診断基準や分類は定められておらず、肝炎ウイルスも同定されていなかったことから、慢性肝炎の予後について十分に解明されてはいなかったと考えられる。
1963 (S38)	厚生省、血清肝炎調査研究班設置		
1964 (S39)	3月：ライシャワー駐日米大使襲撃事件 大使は輸血で肝炎に感染 6月：(株)日本ブラッドバンクの『フィブリノーゲン-BBank』製造承認取得	オーストラリア抗原（後にHBs抗原と判明）の発見	

#### 昭和39年以前（～1964）の知見について

昭和39年以前（～1964）の学術論文等においては、以下に示す通り、1960(S35)年の市田の報告（文献 5-3-4）に「血清肝炎の予後は想像より悪く、しかも無黄疸性血清肝炎より肝硬変へ移行するものを併せて考えれば、血清肝炎の予後については十分な注意の喚起を要するものと思われる」との旨が述べられており、また1959(S34)年の小坂（文献 5-3-3）、1962(S37)年の上野らの報告（文献 5-3-6）に見られるとおり、血清肝炎の予後について従来考えられていたよりも不良であるとする文献が多い。一方で、1964(S39)年の織田（文献 5-3-10）の報告には慢性肝炎の診断基準や分類が当時はまだ定められておらず、何をもって慢性肝炎とするかの判断は各研究者によって異なっていること、報告される肝炎発症率の幅は大きいことなどが述べられており、また、当時はA型肝炎ウイルスおよびB型肝炎ウイルスさえも同定されていなかったため、非A非B型肝炎の検査方法も存在しなかった。これらのことから考えると、この当時において十分に慢性肝炎の予後が把握できたかについては疑問が残る。しかしながら、厚生労働省の照会に対する2002(H14)年6月24日付の社団法人日本肝臓学会からの回答書中に「輸血後肝炎の頻度が高く、また慢性肝炎への移行率も高く、ときには肝硬変に進展する可能性もあることから学会で注目され、その結果として厚生省による“血清肝炎予防に関する研究班”が1963 (S38) 年に発足した。」「1964 (S39)年3月にアメリカ大使ライシャワー氏が暴漢に足を刺されるという事件が起こり、このとき行われた輸血によって輸血後肝炎となり、世間に大きな衝撃を与えた。これを受けて政府は売血制度から献血制度へ切り換えるために『献血の推進について』を閣議決定した。」との記述があり、さらに「当時の内科系の総合雑誌として最も権威があった雑誌「内科」で“ビールス性肝炎と輸血”（14巻1号、1964）という特集が組まれている。」との記述から鑑みるに、当時においても、既に学会では血清肝炎の予後に注目し始めており、研究者の中には、血清肝炎の予後の重篤性に対する危機意識を持っていたことが推察できる。

図表 5-3 昭和 39 年以前（～1964）の肝炎の予後に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-3-1	1953 (S28)	今永一（名古屋大学）ら『輸血後の黄疸について』治療 35 巻 10 号	輸血後に現れる黄疸について、輸血の停止と適宜の肝庇護処置により急速に消褪し、後に特記すべき程度の肝障害を残さないようであると記載	他	レ	○
5-3-2	1954 (S29)	楠井賢造（和歌山医科大学内科）『血清肝炎について』日本臨牀 12 巻 10 号	血清肝炎とみなすべき 18 症例について、血清肝炎の死亡例については 2 例を除き 16 例は全治したが、従来報告によると、急性黄色肝萎縮症を起こして死亡した例があり、その死亡率は ProPert : 42.8%、Cockburn ら : 42.8%、Scheinberg ら : 36.3%、Murphy : 30.4%、Spurling : 22.2%、英国保健省 : 22.2%、Grossman : 12.5% だったと記載	他	レ	●
5-3-3	1959 (S34)	小坂淳夫（岡山大学内科）『流行性肝炎、血清肝炎の臨床』日本の医学 1959 年 5 巻	血清肝炎罹患後 6 か月から 1 年後に、33 例について肝生検を実施した結果、慢性肝炎と確信したものは 4 例（12.2%）。肝硬変は 3 例（9.1%）であり、著しく予後が悪いと報告	他	レ	●
5-3-4	1960 (S35)	市田文弘（京都大学内科）『本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況』医学のあゆみ 34 巻 5 号	血清肝炎の予後は想像より悪く、しかも無黄疸性血清肝炎より肝硬変へ移行するものを併せて考えれば、血清肝炎の予後については十分な注意の喚起を要するものと思われる旨記載	他	レ	●
5-3-5	1962 (S37)	北本治（東京大学伝染病研究所附属病院）ら 肝臓 4:23	輸血量と肝炎発生率に相関がみられることから、ウイルスキャリアの存在を推定し、供血者集団が麻薬、覚せい剤常習者を多く含むことから、集団内でのキャリア化の発生を推察	学	原	?
5-3-6	1962 (S37)	上野幸久（東京大学）ら 肝臓 4:243	血清肝炎の調査を行い、外科手術の 63.9% に認め、無黄疸性肝炎の頻度が高く、これらは慢性化する可能性も高く、肝硬変へ進展したと推定された例が肝硬変例 40 例中 8 例であったことを報告し、血清肝炎が楽観できないものであることを警告	学	原	●
5-3-7	1963 (S38)	上野幸久（東京大学）ら『血清肝炎の脅威とその対策』日本医事新報	血清肝炎は、慢性化しやすく、ときには肝硬変症へと進んでしまうとの問題があること、通常急性肝炎は発病後 2 か月前後で大多数のものが治ってしまうと一般には考えられているが、近年肝機能検査法が進歩し、肝生検が広く行われるようになってから、肝炎は必ずしも治り易くないことが認められてきていることなどを記載	他	レ	●
5-3-8	1963 (S38)	北本治（東京大学伝染病研究所附属病院）『輸血後肝炎の臨床』内科、11 巻 4 号	輸血後肝炎の経過は個々についてかなりの長短の差があり、一般的には 1 か月から 4 か月で完全に治癒に至るものが多いが、流行性肝炎に比較して血清肝炎の経過は長くかつ重いものが多いといわれている旨を記載	他	レ	●
5-3-9	1964 (S39)	上野幸久（東京大学）ら『無黄疸性肝炎』内科 14 巻 1 号	血清肝炎が決して経過のよい疾患でなく、なかなか完全には治癒しない場合が少なくないこと、潜在性進行の例が決してまれではないと報告	他	レ	●

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-3-10	1964 (S39)	織田敏次（東京大学内科）『血清肝炎の予後』内科 14 卷 1 号	肝炎の慢性化の定義について、『発病後どのくらいの期間を経過して正常化しないものを慢性化したとするかについては、国際肝臓研究会日本支部総会の慢性肝炎の定義に関する公開討議でも取り上げられたが、3 か月、4 か月あるいは 6 か月と区々であり結論は得られていない』とし、著者は 1 年以上経過してなお肝機能検査に以上を求めたものを対象として検討を行った。その結果、T 療養所及び T 中央病院では、発黄例で 18 例中 6 例（33%）、無黄疸例で 38 例中 11 例（29%）が慢性化し、吉利内科教室では、入院例で 25 例中 16 例（64%）、外来例で 25 例中 11 例（44%）であり、『血清肝炎の予後が流行性肝炎に比して悪いことは明らかである。特に無黄疸肝炎でも慢性化例がかなりみられることは注意を要する。』と報告 また、血清肝炎の慢性化症例では、その進展に伴って続発性肝硬変に移行する例が認められること、現在までに報告されている血清肝炎による肝硬変症の発生頻度が 0.7～9.9%と非常に相違があることを報告	他	レ	△
5-3-11	1964 (S39)	厚生省薬務局監修『薬務公報』	血清肝炎が、ときには慢性化し、肝硬変に移行して死亡する例があるといわれること、および確実な予防法、治療法がなく、その対策の確立が強く叫ばれていることを報告	他	他	●

注) 文献の種類：学=学会誌、厚=厚生科研費研究、他=その他

文献の性質：レ=レビュー、症=症例報告、原=原著、他=その他

予後の重篤性：○=予後良好と記載、●=予後不良と記載、△=どちらともいえない

(以降の年表においても、上記のとおりである。)

ii) 昭和 40 年代 (1965 ~ 1974) の知見

図表 5-4 昭和 40 年代 (1965 ~ 1974) の肝炎研究に関する概要と背景

年	主な出来事	肝炎研究の進展	肝炎の予後の認識
1967 (S42)		第 1 回犬山シンポジウムにおいて、慢性肝炎の分類と診断基準が定められる	慢性肝炎の予後に関しては、一見治癒したように見えても再燃することがあるということが新たな知見としてみられる。一方で、長期予後については、ほとんどが治癒へ向かうという報告もある。慢性肝炎の経過観察期間が短いこともあり、長期予後については十分に解明されていなかったことが推察される。
1970 (S45)		B 型肝炎ウイルスの発見	
1972 (S47)	4 月：日本製薬㈱の非加熱濃縮第 IX 因子製剤『PPSBーニチャク』製造承認および㈱ミドリ十字の非加熱濃縮第 IX 因子製剤『コーナイン』輸入承認 6 月：厚生省、難治性の肝炎調査研究班設置 7 月：コーナイン (ミドリ十字) 輸入販売開始	A 型肝炎ウイルスの発見	
1974 (S49)		Alfred Prince が A 型肝炎ウイルスも B 型肝炎ウイルスも関与しないと考えられる肝炎の存在を示唆	

昭和 40 (1965) 年代の知見について

昭和 40 年代(1965~1974)には、A 型肝炎ウイルスおよび B 型肝炎ウイルスの同定がなされ、1974(S49)年には、非 A 非 B 型肝炎の存在が示唆されている。また、日本赤十字社の報告によっても、HBs スクリーニングを導入しても、輸血後肝炎の発生頻度は 16.4%から 14.3%に減少したに過ぎず、HBs 抗原に関係のない輸血後肝炎が多数存在することが示唆されている (文献 5-5-6, 5-5-7)。そのような状況の中で、慢性肝炎の予後については様々な報告がされており、慢性肝炎の予後が比較的良好であるという報告 (文献 5-5-2) もなされている。また、1974 (S49) 年の上野らの報告 (文献 5-5-8) では、同一文献中に慢性肝炎は重篤である旨と比較的予後は良好である旨両方が記載されている。一方、1967 (S42) 年の上野の報告 (文献 5-5-2) のように、慢性肝炎を活動型と非活動型に分け予後と比較している文献なども見られるが、活動型の肝炎の予後が必ずしも重篤であるとされているわけではなく、同報告で上野は活動型に関しても「肝硬変に移行するものはごく一部である」としている。これらの報告のずれは慢性肝炎の経過観察期間が短かったことが原因の一つと考えられる。

昭和 40 年代(1965~1974)には、一見肝炎が治癒したかに見えた症例が再発することがあるとする 1969(S44)年の志方 (文献 5-5-4)、1972(S47)年の奥村 (文献 5-5-5) の報告がみられ、これらの報告はこの年代になって新たにみられる報告である。