

## (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 5-1 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<br>大使は輸血で肝炎に感染<br>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 5-2-6）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 5-2-5）、1962(S37)年の上野らの報告（文献 5-2-9）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。また、1964(S39)年の織田の報告（文献 5-2-13）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、報告される肝炎の慢性化率の幅は大きいことなどが述べられており、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 型肝炎という概念が存在せず、血清肝炎に対する十分な検査方法も存在しなかった。

これらのことから考えると、この当時において輸血後肝炎の慢性化率が高く、一部には肝硬変に進展するものが存在することは認識されていたものの、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、研究者達は、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 5-2 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 |
|-------|---------------|--|---|-------|-------|--------|
| 5-2-1 | 1947<br>(S22) | Scheinberg IH et al., Homologous Serum Jaundice. <i>JAMA</i> 1947; 134(10); 841-848                              | Peter Bent Brigham 病院での一年間に及ぶ調査により、少なくとも 200 例の輸血もしくは輸血漿に 1 例は血清肝炎に感染すること、血清肝炎の原因のほとんどが輸血もしくは輸血漿であるとする 86 例に 1 例が血清肝炎に感染すること、および血清肝炎に感染した 15 例のうち 4 例が死亡し、その死亡率が 36%であったことなどを記載。  | 他     | 原     | ●      |
| 5-2-2 | 1953<br>(S28) | 今永一, 田中義守 「輸血後の黄疸について」 <i>治療</i> 1953; 35(10); 1021-1026   | 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     | ○      |
| 5-2-3 | 1953<br>(S28) | Murphy WP, Workman WG, Serum Hepatitis from Pooled Irradiated Dried Plasma. <i>JAMA</i> 1953; 152(15); 1421-1423 | 調査の 150 日以上前に紫外線照射された乾燥人血漿を投与された 468 例のうち、血清肝炎の感染調査が行えた 180 例について、23 例 (12.8%) に血清肝炎感染の症状が見られ、そのうち 7 例 (30.4%) は肝炎が直接的な理由で死亡したこと、12.8% という感染率は輸血のみの場合の血清肝炎感染率 0.5% に比べて高いことなどを記載。   | 他     | 原     | ●      |
| 5-2-4 | 1954<br>(S29) | 楠井賢造 「血清肝炎について」 <i>日本臨床</i> 1954; 12(10); 44-50  | 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、従来の報告によると、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     | ●      |
| 5-2-5 | 1959<br>(S34) | 小坂淳夫 「流行性肝炎、血清肝炎の臨床」 <i>日本医学総会『日本の医学 1959 年・第 V 巻』第 15 回日本医学総会, 1959. p.59-70</i>                                | 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     | ●      |
| 5-2-6 | 1960<br>(S35) | 市田文弘, 鈴木司郎 「本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況」 <i>医学のあゆみ</i> 1960; 34(5); 245-250  | 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     | ●      |
| 5-2-7 | 1962<br>(S37) | 北村治__ほか 「輸血後肝炎に関する研究-とくに輸血前からの GPT、GOT による follow-up について-」 <i>肝臓</i> 1962; 4(1); 23-28                          | 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     | △      |

| 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 |
|--------|---------------|---|--|-------|-------|--------|
| 5-2-8  | 1962<br>(S37) | Allen JG, Carif PA, Sayman WA, Serum Hepatitis from Transfusions of Blood. <i>JAMA</i> 1962; 180(13); 1079-1085 | 輸血のみもしくは輸血および輸血漿を行われた患者のうち、180日以上生存した2,547例について、血清肝炎発症率は3%(77例)、血清肝炎による死亡率は0.9%(13例)であったこと、39歳以下の患者では血清肝炎による死亡例がみられなかったこと、および輸血量以外の要因は肝炎感染率に影響していないようであることを記載。   | 他     | 原     | △      |
| 5-2-9  | 1963<br>(S38) | 上野幸久__ほか「血清肝炎-とくに発生率、転帰と予防対策について」 <i>肝臓</i> 1963; 4(4); 17-23   | 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     | ●      |
| 5-2-10 | 1963<br>(S38) | 上野幸久__ほか「血清肝炎の脅威とその対策」 <i>日本医事新報社『日本医事新報』</i> 日本医事新報社, 1963; p.10-14  | 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     | ●      |
| 5-2-11 | 1963<br>(S38) | 北本治,高山久郎「輸血後肝炎の臨床」 <i>内科</i> 1963; 11(4); 647-656   | 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     | ●      |
| 5-2-12 | 1964<br>(S39) | 上野幸久__ほか「無黄疸性肝炎」 <i>内科</i> 1964; 14(1); 52-58   | 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     | ●      |
| 5-2-13 | 1964<br>(S39) | 織田敏次,鈴木宏「血清肝炎の予後」 <i>内科</i> 1964; 14(1); 59-64  | 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<br>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     | △      |
| 5-2-14 | 1964<br>(S39) | 厚生省薬務局 監修「愛の血液助け合い運動」 <i>薬務広報</i> 薬務広報社, 1964; (562); p.14-18   | 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 5-3 昭和 40 年代（1965～1974）の肝炎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 因子複合体製剤『PPSB-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<br>6 月：厚生省、難治性の肝炎調査研究班設置<br>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、Prince らにより、非 A 非 B 型肝炎ウイルスの存在が示唆されるとともに、この未知の肝炎ウイルスが原因の輸血後肝炎が少なからず存在することが示唆された（文献 5-4-7）。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、慢性肝炎の予後が従来考えられていたよりは、比較的良好であるという報告（文献 5-4-3）もなされている。また、1974 (S49) 年の上野らの報告（文献 5-4-8）では、慢性肝炎は難治性の疾患ではあるが、肝疾患そのものにより死亡する例は少なく、社会復帰が可能なケースが多いことが記載されている。一方、1967 (S42) 年の上野の報告（文献 5-4-3）のように、慢性肝炎を活動型と非活動型に分け予後を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。慢性肝炎の予後について、従来考えられていたよりは予後が良好であるとする文献が見られる理由として、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 5-4-5）、1972(S47)年の奥村（文献 5-4-6）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。