

Other Examples of Hepatitis following Injection

DIABETIC CLINICS

Graham (1938) reported 28 cases of jaundice in his clinic in 2 1/2 years. Other diabetic clinics in London did not encounter jaundice; neither was Graham's private patients troubled. He writes "I have been most perplexed over this curious complication. I thought it might be due to something injected with the insulin and have come to the conclusion that it must be due to the active agent in the insulin. The blood sugar and level of urea in the urine of patients with this jaundice were normal. The jaundice was of the icteric type and did not influence the incidence of diabetes. It will be shown that such a change would not reduce the risk of transmitting hepatitis.

Droller (1945) reports that in a diabetic clinic attended during a period of two years by approximately 450 patients of all ages, 62 developed hepatitis. Two died of acute yellow atrophy of the liver 7 and 16 days respectively after the appearance of jaundice. Two others succumbed to cirrhosis of the liver 80 and 240 days after the onset of hepatitis and six showed signs of chronic liver disease with jaundice persisting from 90 to 300 days. It is worthy that all the patients who developed chronic hepatitis, and all but one of the fatal cases, were over 55 years of age. The patients attended the clinic periodically, 60 to 70 at a time, for weighing and blood-sugar estimations and for the latter purpose were subjected to pruritus by the aster in each patient. The insulin was used for 24 months but was kept in spirit and mixed in starch water before use. The epidemic and clinical picture was complex. The aster who performed venipunctures in the diabetic clinic also gave injections and blood patients attending the venereal disease clinic of the same hospital. There appeared a set of symptoms and needles were used. Jaundice appeared spontaneously in a nurse attending two jaundiced diabetic patients, and in the wife of another after jaundice of 30 and 51 days respectively. Other patients had jaundice in the homes of two other patients, and in the home of one patient. Droller considered these patients as having jaundice and the epidemic picture was largely controlled by reducing the number of venous blood examinations from 50-70 to about 5-6 a week. The bleeding technique was unchanged and one further case only of jaundice appeared after an interval of 93 days. The probable latent periods, when calculable, in clinic patients, were as follows:--

Table with 2 columns: Latent period (days), Number of cases. Rows: 30-40 days (1 case), 41-120 days (23 cases), 121-240 days (1 case).

INSULIN INJECTIONS

Kulchar and Reynolds (1942) reported an incidence of 10-3% jaundice "due to insulin," amongst 121 patients. Blumh is not usually considered hepatotoxic; even the country Marshall (1943) advises that heavy doses of insulin should be continued throughout the course of diabetes without causing complications. Forbes (1943) finds such treatment harmless.

INJECTIONS OF ACETABOLIN

During a therapeutic trial of acetabolin intravenously for the treatment of gonorrhoea in 118 patients, Murray (1943) encountered six attacks of 17% hepatitis. About 0.325 mg. of acetabolin was injected into the veins of each patient. Jaundice appeared from 65 to 120 days after the last injection of acetabolin; the average latent period being 82 days.

VENOUS INJECTIONS FOR AIDS

A not altogether convincing but nevertheless significant report by Sheehan (1944) refers to 16 cases of jaundice occurring in five years. Examination of the records of 66 of these patients showed that only half of them had received injection therapy (of calcium or gold) but that all had been bled at monthly intervals for determination of the blood-sedimentation rate. Sheehan concluded that

Springes were the vehicle and claimed to have followed the transfer of infection through five passages.

EXPERIMENTAL RESULTS

Chitic (1944) observed jaundice in two men six weeks and in two women respectively after discharge from hospital when they had received intravenous penicillin in February 1944. Clayton, S. M., and U.S.A. demonstrate a case of severe hepatitis weeks after receiving TAB hyperthermia therapy.

THE EXPERIENCE OF CHITIC, GARDNER, AND GOLDIE (1937-1944) AT A GOLD CLINIC FOR RHEUMATOID ARTHRITIS MAY BE SUMMARISED AS FOLLOWS:--

Table with 4 columns: Period, Patients receiving gold therapy, 23 Month deviations (No.), % (2). Rows: April 1933 to March 1935 (160, 0, 0), To October, 1935 (300, 41, 13.6), To February, 1937 (800, 85, 10.6), To 1944 (About 1500, About 250, 15.0).

They attributed the jaundice to "the combined effect of hepatotoxic gold and the unknown agent of infective hepatitis," which was his unknown agent of infective hepatitis. Such an explanation has been accepted as a possibility by other workers in the field. It is worthy that all the patients who developed chronic hepatitis, and all but one of the fatal cases, were over 55 years of age. The patients attended the clinic periodically, 60 to 70 at a time, for weighing and blood-sugar estimations and for the latter purpose were subjected to pruritus by the aster in each patient. The insulin was used for 24 months but was kept in spirit and mixed in starch water before use. The epidemic and clinical picture was complex. The aster who performed venipunctures in the diabetic clinic also gave injections and blood patients attending the venereal disease clinic of the same hospital. There appeared a set of symptoms and needles were used. Jaundice appeared spontaneously in a nurse attending two jaundiced diabetic patients, and in the wife of another after jaundice of 30 and 51 days respectively. Other patients had jaundice in the homes of two other patients, and in the home of one patient. Droller considered these patients as having jaundice and the epidemic picture was largely controlled by reducing the number of venous blood examinations from 50-70 to about 5-6 a week. The bleeding technique was unchanged and one further case only of jaundice appeared after an interval of 93 days. The probable latent periods, when calculable, in clinic patients, were as follows:--

Table with 2 columns: Latent period (days), Number of cases. Rows: 30-40 days (1 case), 41-120 days (23 cases), 121-240 days (1 case).

RESISTANCE OF HEPATOTOXIC AGENTS

The nature and relationship of the agents causing homologous serum jaundice and epidemic hepatitis are unknown, but it has been demonstrated that, whatever they are, they possess a high degree of resistance to desiccative agents. The power to infect remains after 10 years of storage in a vacuum at 50° C. in the liquid state; "inactivation" of an equal mixture of phenol and ether for 24 hours at 50° C. in the liquid state; and 10% formalin for 24 hours at 50° C. in the liquid state. The comparatively mild methods used to disinfect syringes are, therefore, unlikely to destroy the agent or agents of hepatitis.

RESISTANCE OF STRAINES TO COOKING

Experiments have shown that it is impossible to rid syringes of all traces of blood merely by sterilising. Biggs (1943) drew 0.2 c.c. of dried blood heavily contaminated with staphylococci from a syringe containing 10 c.c. of concentrated phenolic solution. The blood in the syringe and washed it twice with sterile water, once with 0.1% biniodide of mercury solution and again three times with sterile water. 1 c.c.m of this sixth washing contained living staphylococci. This biniodide was ineffective. Biggs and Taylor (1939) showed that the disappearance of staphylococci from solutions in contact with phenolic water and glass depended on the previous treatment of the glass and suggested that the loss was due to adsorption on the solid surfaces.

The high incidence of jaundice in one only of these circumstances is not surprising. The gold in the serum was present in the solid solution. The average duration of hepatitis does not correspond with expectations arising from the application of the theory of biokinetics, since most of the patients had received gold at some time, and the postulated predisposition to hepatitis would be evenly distributed. Had a synergic action between gold and infection been operating with the greatest intensity should have been the case. The opportunity for infection would be equal to the greatest. The only factors peculiar to the gold were the opportunity for infection and the resistance of the strain to disinfection.

CONCLUSION

Summation of the experiences related suggests that like hepatitis following streptomycin, gold, and other diseases transmitted by traces of blood transferred on syringes and needles from patient to patient. The resistance of the agent to disinfection and the impossibility of biokinetics for disinfection from syringes by the methods usually used are factors calling for revision of existing injection techniques.

REFERENCES

BRADLEY, L. (1943) Brit. J. Hyg., Camb., 42, 155.
BRADLEY, L. (1944) Brit. J. Hyg., Camb., 43, 155.
BRADLEY, L. (1945) Brit. J. Hyg., Camb., 44, 155.
BRADLEY, L. (1946) Brit. J. Hyg., Camb., 45, 155.
BRADLEY, L. (1947) Brit. J. Hyg., Camb., 46, 155.
BRADLEY, L. (1948) Brit. J. Hyg., Camb., 47, 155.
BRADLEY, L. (1949) Brit. J. Hyg., Camb., 48, 155.
BRADLEY, L. (1950) Brit. J. Hyg., Camb., 49, 155.
BRADLEY, L. (1951) Brit. J. Hyg., Camb., 50, 155.
BRADLEY, L. (1952) Brit. J. Hyg., Camb., 51, 155.
BRADLEY, L. (1953) Brit. J. Hyg., Camb., 52, 155.
BRADLEY, L. (1954) Brit. J. Hyg., Camb., 53, 155.
BRADLEY, L. (1955) Brit. J. Hyg., Camb., 54, 155.
BRADLEY, L. (1956) Brit. J. Hyg., Camb., 55, 155.
BRADLEY, L. (1957) Brit. J. Hyg., Camb., 56, 155.
BRADLEY, L. (1958) Brit. J. Hyg., Camb., 57, 155.
BRADLEY, L. (1959) Brit. J. Hyg., Camb., 58, 155.
BRADLEY, L. (1960) Brit. J. Hyg., Camb., 59, 155.
BRADLEY, L. (1961) Brit. J. Hyg., Camb., 60, 155.
BRADLEY, L. (1962) Brit. J. Hyg., Camb., 61, 155.
BRADLEY, L. (1963) Brit. J. Hyg., Camb., 62, 155.
BRADLEY, L. (1964) Brit. J. Hyg., Camb., 63, 155.
BRADLEY, L. (1965) Brit. J. Hyg., Camb., 64, 155.
BRADLEY, L. (1966) Brit. J. Hyg., Camb., 65, 155.
BRADLEY, L. (1967) Brit. J. Hyg., Camb., 66, 155.
BRADLEY, L. (1968) Brit. J. Hyg., Camb., 67, 155.
BRADLEY, L. (1969) Brit. J. Hyg., Camb., 68, 155.
BRADLEY, L. (1970) Brit. J. Hyg., Camb., 69, 155.
BRADLEY, L. (1971) Brit. J. Hyg., Camb., 70, 155.
BRADLEY, L. (1972) Brit. J. Hyg., Camb., 71, 155.
BRADLEY, L. (1973) Brit. J. Hyg., Camb., 72, 155.
BRADLEY, L. (1974) Brit. J. Hyg., Camb., 73, 155.
BRADLEY, L. (1975) Brit. J. Hyg., Camb., 74, 155.
BRADLEY, L. (1976) Brit. J. Hyg., Camb., 75, 155.
BRADLEY, L. (1977) Brit. J. Hyg., Camb., 76, 155.
BRADLEY, L. (1978) Brit. J. Hyg., Camb., 77, 155.
BRADLEY, L. (1979) Brit. J. Hyg., Camb., 78, 155.
BRADLEY, L. (1980) Brit. J. Hyg., Camb., 79, 155.
BRADLEY, L. (1981) Brit. J. Hyg., Camb., 80, 155.
BRADLEY, L. (1982) Brit. J. Hyg., Camb., 81, 155.
BRADLEY, L. (1983) Brit. J. Hyg., Camb., 82, 155.
BRADLEY, L. (1984) Brit. J. Hyg., Camb., 83, 155.
BRADLEY, L. (1985) Brit. J. Hyg., Camb., 84, 155.
BRADLEY, L. (1986) Brit. J. Hyg., Camb., 85, 155.
BRADLEY, L. (1987) Brit. J. Hyg., Camb., 86, 155.
BRADLEY, L. (1988) Brit. J. Hyg., Camb., 87, 155.
BRADLEY, L. (1989) Brit. J. Hyg., Camb., 88, 155.
BRADLEY, L. (1990) Brit. J. Hyg., Camb., 89, 155.
BRADLEY, L. (1991) Brit. J. Hyg., Camb., 90, 155.
BRADLEY, L. (1992) Brit. J. Hyg., Camb., 91, 155.
BRADLEY, L. (1993) Brit. J. Hyg., Camb., 92, 155.
BRADLEY, L. (1994) Brit. J. Hyg., Camb., 93, 155.
BRADLEY, L. (1995) Brit. J. Hyg., Camb., 94, 155.
BRADLEY, L. (1996) Brit. J. Hyg., Camb., 95, 155.
BRADLEY, L. (1997) Brit. J. Hyg., Camb., 96, 155.
BRADLEY, L. (1998) Brit. J. Hyg., Camb., 97, 155.
BRADLEY, L. (1999) Brit. J. Hyg., Camb., 98, 155.
BRADLEY, L. (2000) Brit. J. Hyg., Camb., 99, 155.
BRADLEY, L. (2001) Brit. J. Hyg., Camb., 100, 155.

Prof. WILHELM GOODENBORG, professor of surgery in the University of Amsterdam, will deliver the Royal Lecture at the Royal College of Surgeons of England, Edinburgh Field, London, W.C2 on Wednesday, August 1, at 5 p.m. He is an honorary fellow of the college.

Education and training are of first importance in making the lazzaretto feel capable of once more becoming useful citizens and complete persons; this process begins in hospital with talks and demonstrations by carefully selected experts, possibly with the help of film. The physiotherapist and physical-training instructor must show the man with an artificial leg how to walk naturally, with balance and equilibrium. A week of intensive training suffices for below-knee cases, a longer period for high cases. Double leg amputees will be a long time in hospital, but they can be got up in plaster pylons to learn stability before passing to the limb centre. Arm training is particularly necessary, and the Ministry has 5 special schools for this purpose, though the present week's course treats there in carpentry and scanning ironwork and handicrafts. The report does not deal with vocational training and industrial rehabilitation; which is a pity, for the epidemic survivors at some of our centres deserve more publicity.

THE HUMP-BACKED ASTHMATIC

"People who become hump-backed from asthma or cough before puberty die." So runs the 46th aphorism of Hippocrates. In this country, however, little attention has been paid to the subject, one of the few references being a paper by that versatile clinician, Carey Coombs, who, in order to encourage orthopedic surgeons to relieve such deformity at an early age, reported 4 patients with "angular deformity of the spine" who died of heart-failure. Chapman, Dill, and Graybird analysed the published reports of 128 fatal cases. Severe chest deformity was commoner in males than in females, and there was a striking preponderance of "right-sided kypholordosis"; in only 15 cases was the curvature to the left. The outstanding symptoms, in order of frequency, were dyspnea, palpitations, cough, and epistaxis. Of 69 cases in which there were adequate details, hypertrophy and dilatation of the right ventricle was present in 46, and the average age at death of 79 patients was 30 years. In an analysis of 12 cases personally investigated they found a pronounced diminution of vital capacity in every case when the kypholordosis developed before puberty. The probable explanation of the high incidence of heart-failure in these patients is the increased strain imposed on the right side of the heart by the pulmonary hypertension induced by the changes in the lungs. A further complication in these kypholordotic patients is emphasized by Daley who reports 3 cases of kypholordosis with heart-failure in which death could be directly attributed to the use of morphine. In 2 deaths morphine was given within an hour of the administration of 5 gr. of morphine, while the third died 14 hours after the administration of 5 gr. A similar hypersensitivity to morphine was noted in several of their cases. Daley suggests that this fatal effect of morphine is due to diminution of pulmonary expansion in patients whose vital capacity is already very small. Since morphine is the great standby in the alleviation of respiratory distress in many forms of heart-failure, the physician should clearly beware before giving opiates in these cases, that the heart-failure not due to kypholordosis; in such patients relief must be obtained by other means. A further point to which the American observers draw attention is that many of these unfortunate kypholordotic are labelled hypochondriacs because of their persistent symptoms. One of Chapman's patients had been receiving psychotherapy until a short time before death. If we bear in mind that they are liable to die young and that their terminal heart-failure may be relatively brief, we shall be less likely to treat them as yet another group of those who have failed in the struggle for existence.

Coombs, C. F., *Brit. J. Surg.*, 1939, 11, 332.
 Chapman, E. L., Dill, D. R., Graybird, A., *Medicine*, 1929, 18, 167.
 Daley, E. J., *Brit. Heart J.*, 1932, 2, 161.

Special Articles

ROLE OF SYRINGES IN THE TRANSMISSION OF JAUNDICE

A MEMORANDUM BY MEDICAL OFFICERS OF THE ARMY OF HEALTH OF RESULTS

It is now generally accepted that the hepatitis which may follow the use of the hypodermic syringe is a disease of the liver, and that it is due to a virus which is transmitted by the syringe. This virus is a member of the hepatitis group, and is closely related to the virus which causes the disease known as "hemolytic jaundice" in the Army of Health. The Ministry of Health has been called upon to investigate the transmission of human blood products uncomplicated by the presence of any known antigen.

The hepatitis is indistinguishable from that which occasionally follows arsenobismuth. So striking is the similarity that Bigler (1935), MacCallum (1938), and Page (1943) have suggested that postarsenobismuth jaundice might result from the forcible contamination with blood of the syringe and needles used in general disease clinics. If this explanation is correct, we would expect to find jaundice occurring in other clinics in which the hypodermic syringe is extensively employed. It has, in fact, been reported after the use of hypodermic syringes, in biplane, and acidurias, and is reported also to have occurred in anaemic and diabetic clinics. Similar infections are believed to have been met with after injections during the induction of hypothermia, and a series of cases at a tuberculous sanatorium were attributed by Stecher (1944) to transmission by the syringes used for bleeding patients for determinations of sedimentation rate.

It is interesting to note that the transmission of human serum to transmit hemolytic jaundice has been reported to have occurred in a child (Camron et al. 1935), in a dog (MacCallum, 1937), and in a pig (1943). The fact that the transmission of this infection may be effected by means other than the hypodermic syringe is of interest, as it suggests that the transmission of this infection may be effected by means other than the hypodermic syringe.

MacCallum (1943) records that of 240 syphilitic patients attending three centres, 275 or 20% developed jaundice while under treatment. Anderson (1943) records that the attack rate among similar patients in the Scottish military was in the region of half of 1942 was 70%. Of 71 cases 108 occurred in the three months August to October. Davies (1943) reports that 22.5% of patients receiving arsenobismuth at St. Thomas's Hospital between 1939 and 1941 developed jaundice; the incidence rose to 50% during 1933-35. Druitt (1943) gives this figure for the Navy in recent years as 50% of syphilitic patients. Postarsenobismuth jaundice is out of all proportion to the other toxic reactions associated with arsenobismuth therapy.

THEORIES CONCERNING ETIOLOGY

1. That the hepatitis is directly due to syphilis (Millan 1920).—The Salsarsan Committee (1925) of the Medical

Research Council showed that only occasionally could syphilis be regarded as a direct cause of hepatitis. They concluded, too, that "probably... many of the ill effects of arsenaxan may be attributed directly to its arsenical content; and that other agents, in particular the effects on the liver and possibly those on the whole nervous system, are due to the chemical nature of the compound... with the possibility that the type of poisonous action is dependent... on the presence of admixtures... circumstances of a nature of unusual nature." They also pointed out that the hepatitis is due to an intercurrent infection of the liver, and that the virus is transmitted by the syringe. The virus is a member of the hepatitis group, and is closely related to the virus which causes the disease known as "hemolytic jaundice" in the Army of Health.

It is interesting to note that the transmission of human serum to transmit hemolytic jaundice has been reported to have occurred in a child (Camron et al. 1935), in a dog (MacCallum, 1937), and in a pig (1943). The fact that the transmission of this infection may be effected by means other than the hypodermic syringe is of interest, as it suggests that the transmission of this infection may be effected by means other than the hypodermic syringe.

MacCallum (1943) records that of 240 syphilitic patients attending three centres, 275 or 20% developed jaundice while under treatment. Anderson (1943) records that the attack rate among similar patients in the Scottish military was in the region of half of 1942 was 70%. Of 71 cases 108 occurred in the three months August to October. Davies (1943) reports that 22.5% of patients receiving arsenobismuth at St. Thomas's Hospital between 1939 and 1941 developed jaundice; the incidence rose to 50% during 1933-35. Druitt (1943) gives this figure for the Navy in recent years as 50% of syphilitic patients. Postarsenobismuth jaundice is out of all proportion to the other toxic reactions associated with arsenobismuth therapy.

MacCallum (1943) records that of 240 syphilitic patients attending three centres, 275 or 20% developed jaundice while under treatment. Anderson (1943) records that the attack rate among similar patients in the Scottish military was in the region of half of 1942 was 70%. Of 71 cases 108 occurred in the three months August to October. Davies (1943) reports that 22.5% of patients receiving arsenobismuth at St. Thomas's Hospital between 1939 and 1941 developed jaundice; the incidence rose to 50% during 1933-35. Druitt (1943) gives this figure for the Navy in recent years as 50% of syphilitic patients. Postarsenobismuth jaundice is out of all proportion to the other toxic reactions associated with arsenobismuth therapy.

THEORIES CONCERNING ETIOLOGY

1. That the hepatitis is directly due to syphilis (Millan 1920).—The Salsarsan Committee (1925) of the Medical

(c) Although it has frequently been stated that one essential preparation is more hepatotoxic than another, a wider experience shows that jaundice occurs irrespective of the preparation and the doses.

(d) The animals that give to patients treated indifferently by "arsenobismuth" rarely develop jaundice, while a considerable proportion of clinic patients receiving the same preparation subsequently suffer from hepatitis, requires explanation. It is probable, unless arsenobismuth is administered in a special manner, which is doubtful, or unless a special preparation is used, which is also doubtful, that the jaundice is more probable, we should expect small, but the rates of jaundice among all hospital outpatients and for the "arsenobismuth" people are comparable. Hepatitis is occasionally seen in the medical, technical, and nursing staff of a venereal disease clinic in which postarsenobismuth jaundice is occurring in circumstances which strongly suggest cross-infection. When this happens the rate of spread among the staff is much the same as with epidemic hepatitis in the population at large. The incidence among contacts in the staff is so much lower than among the patients receiving injections that a special factor—specific to the venereal disease patient—is clearly at work.

If we can discount chemical poisoning entirely—and Solfer's (1937) observation that arsenobismuth can be continued in jaundiced patients without ill effect supports this view—then syringes and needle transmission of an infection provides the best explanation of the epidemiological picture, since there is no evidence to suggest that any organism within the ampoules containing the arsenobismuth preparation.

EXPERIMENTAL CONTROL OF POSTARSENOBISMUTHIC JAUNDICE BY ALTERATION OF SYRINGE TECHNIQUE

Salmann et al. (1944) found that 37% of 67 patients under ambulatory treatment by the routine technique developed jaundice within 120 days and 68% of 60 within 180 days. Of 36 men receiving the same treatment in the same clinic under identical conditions, except for a change in the syringes and needles, jaundice, only 1 developed jaundice within 120 days. Of these men 18 remained under observation for more than 180 days and there was no further case of jaundice in the group. In the routine technique the syringes, boiled before the day's use, were well rinsed in distilled water (three times) and then dried in a special rack. The needles, which were used for 2 or 3 patients, were boiled in a special rack. The needles were used for 2 or 3 patients, and the technique to which the reduction in incidence of jaundice is not unreasonably attributable—involved dry heat sterilization at 180-190°C. for 1 hour of all glass syringes and needles. The ampoules and needles were lubricated with paraffin kept separately in test-tubes and used for one injection only before cleansing and re-sterilization.

The use of a new supply of distilled water for making up each injection of drug.

Hand-washing by those who handled syringes, between injections.

Shreehan (1944) applied a special technique using carefully sterilized syringes and meticulous precautions against contamination with blood to 5 men. Three-quarters of the other patients attending the same clinic but treated in the routine manner developed jaundice, but the 5, who were under observation for 170-200 days, remained free of jaundice. The 5 men were divided into two equal groups, one treated on Wednesdays and one on Fridays by identical techniques in the same clinic. Of the 17 men in the Wednesday group 9 developed jaundice, while all Friday's patients escaped. The distribution is unlikely to have been fortuitous if the only causal factors were natural infection, and/or chemical poisoning. An unusual vehicle was probably operating on Wednesday, and the syringes, sterilized by heat only at the end of each day's work, provide such a vehicle.

MacCallum (1944) reported that in 44 years, among 346 patients in a post-arsenobismuth clinic, 2 cases of jaundice and 2 of post-arsenobismuth jaundice occurred elsewhere. He attributes his low incidence to the fact that in a small clinic he was able to sterilize his syringes between patients by boiling.

黄痘の伝染における注射器の役割

著者：英国保健省

雑誌：「LANCET」（ランセット）1945年7月28日発行

—— [LANCET] は1823年創刊の英国医学雑誌 ——

麻疹や流行性耳下腺炎の回復血清、ヒト血清をふくむ黄熱病ワクチン、ババタケ熱ワクチンの注射後におこる肝炎は、血清中の発黄因子によることは今では認められている。この肝炎は保健省により血清肝炎と呼称されているが、今まで知られているいかなる抗原も存在しない血液製剤の使用によっても発症する。また、この肝炎は砒素治療後に起こるものとも区別がつかない。そのため、Bigger, MacCallum, Pegetら（共に1943年）はアルスフェナミン後黄痘は、性病クリニックで使用された注射器と針が偶然血液で汚染されて起こることを示唆した。もしこの説明が正しいならば、治療用の注射が頻繁に行われる他のクリニックでも黄痘が発生する可能性がある。そして実際に、インスリン、金、ビスマス、アクリフラビンの注射後の肝炎が報告されている。同様なことが、高熱療法の際に起こり、またSheehan（1944年）によってサナトリウムにおける血沈検査のための注射器に起因する肝炎の報告がある。しかし、残念なことに、実験動物でこの血清肝炎並びにアルスフェナミン黄痘を発症せしめることはできず、黄痘の流行に注射器が重要な役割をしているとする推測は現在のところ疫学的観察と人体実験からのみ支持されている。この人体実験では（Havens, Paul, van Rooyen 1945年 MacCallum 1945年）アルスフェナミン黄痘は、患者の血清 0.25mlをいままでアルスフェナミン治療を受けたことのないボランティアの皮下に注射することで発症せしめることが観察されている。この発生因子が伝染性肝炎のそれと極めて近いかまたは同一のものと考えられるが、その性質（本態）についての実験的な確証は得られていない。その一方で肝炎を伝播する運び屋（媒体）は注射器と針であるとの状況証拠が以下のごとく挙げられる。この肝炎は8～12週の潜伏期間を有する。（但し、砒素製剤の注射後1～2週で黄痘が発症するMilian症候群や高熱療法にひきつづき発症する熱傷による肝壊死黄痘、またTAB高体温後に報告される黄痘と混同されてはならない。）

アルスフェナミン（駆梅毒剤）黄痘

1943年Marshallによれば、3カ所のセンターで治療を受けた梅毒罹患軍人940人のうち273人、即ち27%が黄痘を発症した。Anderson（1943年）の報告では、スコットランド軍人の場合、1942年後半の黄痘発生率は10.3%であった。そのうち、171例中108例は8～10月の3カ月に集中した。Daviesによれば（1943年）聖トマス病院で1929年から1941年の間アルスフェナミン治療を受けた22.5%が発黄したという。1934年から1935年の1年間に限ると発症率は50%に達する。

Daddleyによれば（1943年）海軍における近年の数字は30～40%の梅毒患者が発黄し

ている。アルスフェナミン治療後の黄疸はアルスフェナミンに関連する他の副作用に比して抜きん出て多く明らかに増加している。

病因についての諸説

①肝炎の原因が梅毒であるとする説

これに対して1922年、Medical Research Councilのサルバルサン委員会は、梅毒が肝炎の直接の原因であるのはほんとうに稀であるとして以下のごとく結んでいる。
 "多分サルバルサンの副作用の多くは含有する砒素にその原因があり……、肝や骨髄にたいしてサルバルサン全体の化学構造に原因し、副作用の発現にはいまだ知られていないアジュバントの存在が必要であると思われる。"

②梅毒と砒素の両方の毒のため（相乗効果）肝炎に対する感受性が亢進し、たまに（例えば、流行性肝炎などを）併発した肝炎であるとする説

この生体指向性 (biotropism) の概念は、1942年に一般に受入れられ、またこの年はアルフェナミン肝炎の非常な増加が認められた年でもあった。この説を支持するものは1931年のFindlyらの報告で弱毒素を注射するとアルフェナミンの中毒作用を増強するというものである。しかし、多くの研究者は、梅毒その他の感染がなくても砒素化合物は動物の肝細胞の壊死を引起すことを示した。（これはKolmer, Messengerらにより記載されており、大量のアルスフェナミンの投与においてのみ発生する。組織学的にはクロロフォルムとフェニールヒドラジンの投与で起こる変化と同じもので、肝細胞の脂肪変性や水腫様変性を伴う中心帯壊死が特徴的である。これに対して人間のアルスフェナミン肝炎の場合は病変がびまん性でより門脈域周囲に強く脂肪変性は見られない。）

化学物質による肝障害を防止する目的ではじめは高蛋白食（1919年 Davis, Whipple）とミルク（1919年 Westrope）が与えられた。更には、硫黄を含むアミノ酸（Millar, Whipple 1942年）、特にメチオニン（Peter 1944年, Himsforth 1944年）が砒素と肝の代謝に必要な砒素感受性酵素との結合を阻害する目的で投与された。動物実験においてはそれなりの効果が得られ、またシステインとメチオニンを投与されたアルスフェナミン黄疸の場合も統計学的に有意な早期回復がみられた。しかし、だからといって、この効果がアルスフェナミン黄疸に特異的であるとかいうことにはならない。

一方、Beatlie（1943年）は硫黄化合物とカゼインを予防的に投与してもアルスフェナミン肝炎の発症頻度が変わらないことを発見した。そして、この事実から硫黄を含む蛋白質は砒素と結合することによって肝を守るのではなく、障害をうけた肝細胞の再生を促進するであろうと推論している。これにはPeter（1944年）も賛同している。

治療に使用されている砒素の量では肝臓をより感染しやすい状態にしているという証拠もない。

③注射器と針に付着する感染因子による肝炎の伝染とする（MacCallum 1943年）。

この説が有力であるいくつかのポイントをあげれば

A)いくつかのクリニックにおいてみられる高頻度は肝炎の発症（梅毒患者の50%に達する時もある）を説明するのに生体指向性（biotropism）の概念を持ちだす必要がないのである。この高頻度の発黄因子の注射によるのと同じであって、例えば流行性耳下腺炎の回復期の血清（Beeson他 1944年）では47%、乾燥ヒト血清の使用では57%の肝炎の発症をみている。

B) Dible, McMichael (1943年)はアルスフェナミン黄疽の患者の肝生検の結果から以下のごとく結論している。

a) 組織学的また病理学的検討から流行性肝炎並びに血清使用による肝炎との差はみられない。

b) 梅毒による病変、または砒素による病変とは組織学的に異なる。

c) 組織学的には血清使用による肝炎、または流行性肝炎とはよく似ている。

C) 砒素を含有する薬物は肝毒性が強いとされるが、その程度、投与量に関係なく黄疽が発生する。

D) 個人のクリニックで治療される梅毒患者には、めったに黄疽が発症しないが、同じ製剤を使用しても病院で治療をうけた患者のかなりの数が肝炎になるという奇怪な事実をどう説明するのか。更にもし、生体指向性（biotropism）が重要なことでなく（実際疑わしい）、また梅毒病院での手技に落度がないならば（実はそうらしいのだが）、人々が集るあらゆる病院外来患者に同じ高頻度の黄疽が発症してもよいではないか。

肝炎はアルスフェナミン黄疽が発生している梅毒病院の医療スタッフにもみられ、接触感染が強く疑われる。それならば流行性肝炎と同様の頻度で感染が起こらねばならない。しかし、アルスフェナミン注射をうけている患者よりはずっと少ない頻度でしか医療スタッフには肝炎が発症しない。ということは、ある特殊な要素が梅毒治療をうけている患者に作用しているといえる。

Soffer (1937年)によれば砒素療法は黄疽のある患者にも悪影響なく続けることができるとしているし、また砒素製剤のアンプル（注射液）の中にも感染因子が入っているわけではないから、もし我々が化学物質による中毒説を放棄するならば、注射器と針による感染の伝播という説が、疫学的諸事実を一番よく説明できる。

注射器を替えることによるアルスフェナミン黄疽の実験的コントロール

Salamanら (1944年)は、従来の方法で治療した梅毒患者67人のうち37%が120日以内に、また56人のうち68%が180日以内に発黄した。しかし、注射器と針を替えただけで他の条件は一定にし、同じ病院で同じ治療をした場合、36人中1例のみが120日以内に発黄、18人は更に180日以上観察したが発黄しなかった。従来の方法では注射器はその日の仕事が始まる前に煮沸され、注射と注射の間（即ち、患者と患者の間）

に蒸留水でよく洗われ、アルコールか弱いリゾール液か水銀の2ヨード化合物液に浸けておかれる。針は注射と注射との間で煮沸される。

新しい方法では、針をつけた全てのガラス注射器は150~160°Cで1時間乾熱消毒される。注射器と針はパラフィンで潤滑されテストチューブに別々に保管され1回の注射だけに使用された。

Sheehan (1944年) は5人の患者に最大限に消毒された注射器と血液との汚染を十二分に注意して治療をした。同じ病院に通院中で従来通りの治療を受けた患者の3/4は発黄したが、この5人は17~27週の観察下では発黄していない。同じ著者は同じ合宿(キャンプ)で生活する34人の患者を2つのグループに分け、一方は水曜日に、他方は金曜日に前述のごとく注意深く血液との汚染を避ける方法で治療した。17人中水曜日に治療した患者の9人が発黄したが、金曜日の全員は発黄を免れた。この結果からは、原因は自然感染であるとか、化学的毒であるとするにはならない。水曜日には、多分ただならぬ媒体が作動していたのであり、それはその日の仕事の終りにのみ熱で消毒される注射器がそのような媒体を供給していたことになる。

Climie (1944年) は4年半の間に746人の男性患者が彼のクリニックを受診したが、このうち4人の発黄をみたのみで、そのうちの2人は他で治療を受けていた。彼はこの低率の発黄を患者ごとに注射器を消毒できる彼のクリニックによるものとしている。

他の注射後肝炎の例

糖尿病クリニック

Graham(1938年)によれば2年半に28人の黄疸患者が発生したが、ロンドンの他の病院や彼の小さなプライベートクリニックからは黄疸患者はでていない。彼は以下のように書いている。”私はこの奇妙な合併症に当惑している。私はインスリンと一緒に注射された何物かのせいであろうと考え、それは感染因子に違いないという結論に至った。”彼は注射器を入れておく液を、乳酸メチルアルコールとリゾールから工業用アルコールとエーテルに変更したが黄疸の発生率は変らなかった。

Droller(1945年)によれば、2年間に糖尿病クリニックを受診した約450人のうち62人が肝炎を発症した。黄疸の出現後2人がそれぞれ7日と16日目に急性黄色肝萎縮(劇症肝炎)のため死亡した。更に2人が肝炎の発症後各々70日目と240日目に死亡した。また、6人が慢性肝炎の症状を示し、90~130日黄疸が持続した。慢性肝炎を発症した全部の患者と、死亡した患者のうち1人を除いて残りの患者は全て55才以上の年齢であったことは注目に値する。患者は定期的に1回60~70人が通院し、体重測定とそのつど血糖測定が行われた。血糖測定のため、採血係の同一のシスターにより静脈穿刺がなされた。20分間煮沸された新しい針が各患者に使用されたが、注射器は決して煮沸されず、アルコールの中に浸けられ使用前に滅菌水で洗浄された。この

場合の疫学的様相は複雑である。その糖尿病クリニックで静脈採血していたシスターは同じ病院内の性病クリニックで患者に注射したり採血したりしていた。しかし、ここでの注射器と針は、糖尿病クリニックとは別なものが使われていた。黄疸を呈する糖尿病患者を受持っていた看護婦が1人発黄し、他の糖尿病患者の妻も30～51日の間隔をおいて各々発黄した。また、異なる他の患者の場合、本人が発黄する27日と56日前にその家族の者2人が各々発黄した。それで、Drollerは接触による感染と注射器による感染の両者があると結論づけた。そして通常の血液検査を週50～70件から5件に減らすことで黄疸発症の大半がコントロールされた。採血の方法は変更しなかったが、93日間の間隔を経て、新たに1例が発黄したのみであった。潜伏期はもし計算しうるならばこのクリニックの場合以下のごとくである。

20～40日.....	7例
41～120日.....	23例
20～40または41～120日.....	4例

ビスマス（駆梅剤、筋注）注射

KulcharとReynolds(1942年)は治療を受けた121人の患者のうち10.3%のビスマスによる黄疸を報告した。ビスマスは通常肝毒性はないと考えられている。反対にMarshall(1943年)はアルスフェナミンによる肝炎の前経過をとおして大量のビスマスを投与すべきだとしている。

Febo(1944年)は大量のビスマス投与は肝にたいして無害であるとしている。

アクリフラビン注射

Murray(1930年)はある部隊で119人の淋病患者を静注用アクリフラビンで治療したところ、このうち11%が肝炎を発症した。(1例が急性黄色肝萎縮で死亡)同じ部隊内の無治療群では0.32%の発生率であった。黄疸は最後のアクリフラビン注射後55～120日に出現した。平均潜伏期は82日であった。

血沈測定のための静脈穿刺

重要な事件がSheehan(1944年)によって報告されており、それによれば、5年間で85例の肝炎が結核サナトリウムで発生した。患者のうち56人の記録を調べてみるとその半分がカルシウムまたは金の注射をうけているが、全例に月1回血沈測定のための採血がなされていた。Sheehanは、注射器が媒体となっており5つの経路からの感染伝播の経過を追うべきであると主張している。

温熱療法

Climie(1944年)は温熱療法をうけた2人の患者が、退院後それぞれ6週後と3ヵ月後に発黄したのを観察している。

1944年 Captain, S. NisnewitzはTAB温熱療法治療後、1～2週後に発症した重症の肝炎を報告している。

金療法

Hartfall, Garland, Goldee (1937年, 1944年) の慢性関節リュウマチに対する金療法の経験は以下のごとく要約される。

期間	金療法を受けている患者数	発黄した患者数(%)
1933年4月～1935年5月	100	0(0)
1936年2月まで	300	11(3.6)
1937年10月まで	900	85(9.4)
1944年まで	約1500	約250(17.0)

彼等は黄疽の原因を金の肝毒性とその地方に流行していた感染性肝炎の未知の因子との複合効果によるとしている。なぜならばこのような説明は性病クリニックでのアルスフェナミン黄疽の流行の際にも一般に認められているからとしている。他の同じ様な規模の病院での経験 (Bradley 1945年) はこれと対照的である。即ちそこでは1944年まで10年間黄疽の発症がなかった。このクリニックでは3つのユニットに患者が分類される。

- I. 大勢の外来の理学療法と金療法組
- II. 男性の入院12ベット組
- III. 女性の入院18ベット組

患者の多くは金療法を受けていたが黄疽流行時には金療法中であつたのは全体の3分の1以上を出なかつた。外来と入院との比では2:1であつた。同一の製剤のみがこの4年間使われており、以前には他の製剤も使用されていた。肝炎は次の様に発症した。

I. 外来患者の組

金治療を受けていた50人未満の患者のうち17人が6月20日から11月17日の間に発黄した。この中で6月22日に注射を受けた22人のうち55%にあたる12人が発黄した事実は

重要であろう。またその時期通院していたが金療法を受けていない100名以上の患者から発黄したのは1名のみであった。この女性は金治療の注射を受けて発症した患者と同じ時期に同じ注射器で金以外の薬物の投与を受けていた数少ない患者のうちの1人であった。次いで黄疽の患者と接触のあったこの外来クリニックのシスターとマッサージ師が肝炎を発症した。またはこれらの患者の夫の1人が妻の発症後66日後に発黄した。

II. 男性病棟においては発黄なし。

III. 女性病棟の場合2つの黄疽の感染源があった。1944年1月、一人の看護婦が明らかに周知の外部感染源と接触し40日後に流行性肝炎に罹患し、これを病棟に持込んだ。次いで病棟のシスター、金治療を受けていない患者の一人、そしてもう一人の看護婦が予想された通り連続的に黄疽を発症した。1943年11月から1944年1月までの間に8例の外来患者がこの病棟に、外来での治療のため発症した肝炎のため入院した (MacCallum, Bradly 1944年)。しかしこの患者達は通常の外来患者とは分離された特別なグループに属していた。ところが病棟内で金療法を受けていた患者のうち1名が最後に注射してから77日目の6月19日発黄した。肝炎の発症前並びに発症後もこの女性患者は理学療法と血沈検査の静脈採血のため外来部門に通っていた。この患者の静脈採血のために使用された注射器は、外来で数人いやおそらく全ての金療法を受けて後発黄した患者に使用されたものと同じ注射器であった。

さて上記3つ(I, II, III.)のグループの中で、一つのグループだけから高頻度の黄疽が発生した事実から発黄因子が金溶液中に入っていたことは考えがたい。肝炎の発症が一樣でないことは、生体指向性(Biotropism)の理論から予想される事実とも異なる。何故なら多くの患者は或る時期金療法を受けており肝炎を発症しやすいのは皆同じだからである。もし金と感染との合併が最大の要因(肝炎発症の)だとするならば、自然感染が一番多かった女性病棟に最も多くの患者が発生しなければならなかったはずである。

発黄した外来の患者に唯一特有なものは注射に用いられた注射器と針だけであった。1944年6月敵軍(ドイツ軍)の行動の結果多くの外来患者は治療を中断しこの国全体へ散っていった。この分散(患者のため異例の)“金黄疽”の最小潜伏期間を評価することになった。6例の患者の各々は、金の最後の注射後または外来クリニックに最後に通院した日から24日、44日、65日、81日、95日目に発黄した。この間隔(期間)は血清肝炎並びにアルスフェナミン黄疽の長い潜伏期間と一致する。

そして、これらに共通するもう一つの特徴は紅斑性発疹が17人の発黄患者のうち12人の発黄前期にみられた。更に特徴的なのは発症が正常な人間のグループに発黄血清を使用した時にみられるものと非常によく似通っていた。

シオクリシン(金製剤)の中にはヒト血清は含まれないが、外来クリニックで用いられた注射の方法が上述したとおりであったため少量の血液が容易に人から人へ注射

器または注射器内の液体をとおして伝播されたのであろう。この肝炎の発症は160°Cで1時間乾熱滅菌した注射器を注射の度に取り替えることで終焉した。

関連するその他の因子

接種量

黄疸は0.1ccの発黄乾燥血漿の皮下注射で (Bradley他 1944年) または0.01ccのヒト血清を含有するババタケワクチンの皮下注射でも (Sergier他 1940年) 発症せしむることができる。Salaman(1944年), Stockis(1944年), そしてSawyer(1944年)らは血液の付着した針での誤刺事故で黄疸が伝染することを報告している。グリセリン化したヒト種痘ワクチンのリンパ液が媒体であったプレーメンでの経験から (Lurman 1885年) 感染に要する接種量はごく少量と考えられる。

肝毒因子の抵抗性

血清肝炎と伝染性肝炎の原因因子の本態やその相互の関連といったことは不明であるがそれがどの様なものであれ、これを破壊しようとしても高度な抵抗性を示すことが知られている。

感染力はseitz濾過を繰返しても残った。即ち凍結及び乾燥状態での数ヶ月の保存、液状で-20°C 4ヶ月の保存、65°Cで1時間の不活性化、0.5%のフェノール、エーテル混合液や0.2%トリクレゾール液に数ヶ月さらすこと、エーテルでの抽出、そして (25 37 Å U30分) 紫外線照射などでも感染力は残った。

このことからマイルドな滅菌操作では注射器の肝炎因子を破壊することはできない。

注射器洗浄に対する抵抗性

種々の実験から単なる水洗いではあらゆる血液の痕跡までは除去出来ないことが知られている。Biggerら(1943年)は大腸菌を多量に含む0.2ccの血液をネオアルスフェナミン溶液10ccを入れた注射器で吸い一旦空にしたあと、2回滅菌水で次に0.1%水銀ヨード化合物で1回、更に3回滅菌水で洗浄した。6回目の洗浄液1ccには生きた大腸菌が残っていた。ヨード剤は効果がなかった。

Maloney, Taylor(1943年)はジフテリア毒素と抗毒素がパラフィンワックスとガラスに接触して、溶液中から消失するのはガラスの前処理に依存することを示し、消失しづらいのはガラスの硬い表面に吸着されるためだと述べている。

Parish, O'Brien(1935年)も生物学的産物は固くガラス容器に付着するというよく知られた事実と言及しながらツベルクリンは例外的に除去するのが困難であることを証明し次のように述べている。

『一本の注射器がジフテリア抗毒素で満たされた後5~6回洗浄されても最後の洗浄

液に抗毒素が証明されるであろう』と。

Hartley(1944年)はジフテリア抗毒素に使用された注射器を15回続けて洗浄しても最後の洗浄液の中には1ccにつき0.001から0.02単位の抗毒素が残ることを発見し、残存する抗毒素の量は一部は抗毒素の性質と力価で一部は注射器の使用年数によって決るとしている。

結論

以上の経験を総合してみると、アルスフェナミン、金、などの治療に続発する肝炎は注射器や針に付着してヒトからヒトへ移された微量の血液による血清肝炎と考えられる。

（ 発黄因子は消毒に抵抗性を有し普通の方法では注射器内の微量の血液を除去できないことから、現在の注射の方法は見直されるべきである。