

## 文献調査の作業経過報告

「検証項目 3 B 型肝炎に関する医学的知見およびそれに対する関係機関等の認識」の  
(1) B 型肝炎の病態等に関する医学的知見及びそれに対する関係機関等の認識  
(2) B 型肝炎の感染経路等に関する医学的知見及びそれに対する関係機関等の認識  
(3) 集団予防接種等による B 型肝炎ウイルス感染リスクに対する関係機関等の認識  
に関する調査結果

※今回は同項目の文献調査、アンケート調査、ヒアリング調査のうち、文献調査の結果

## 【方法】

- B 型肝炎の病態、感染経路、感染リスク等に関する研究論文、ガイドライン、医学教科書等を収集し、医学的知見・認識の歴史的変遷について把握する。

## 【結果の概要】

- ① B 型肝炎ウイルス発見までの研究動向
- 1940 年代頃から輸血または各種血液製品注射後に黄疸が発生するとの報告が見られるようになったが、それまで日本では血清肝炎に関する報告はほとんどなかったとされる(楠井 1954)。
- 1950 年(昭和 25 年)頃までには、経口感染する流行性肝炎と、血液によって感染する血清肝炎が存在すること、また、その 2 つは別種の疾患であることが認識されていた(宮川 1950)。さらに、それらのどちらもウイルスによる疾患であることが認識されていた(坂本 1948、楠井 1951、井上 1954)。
- この時期から既に、肝炎の原因となるウイルスが普通の消毒法では死滅しないこと、輸血や血漿の注射により感染すること、注射器の不十分な消毒によって感染する可能性があることなどが指摘されている(楠井 1951、坂口 1951、金子 1953、加藤 1954、井上 1954)。
- 1953 年には WHO において、経口感染する流行性肝炎を Viral Hepatitis A と呼び、血清肝炎を Viral Hepatitis B と呼ぶように定められた(重松 1962)。
- しかし、この時点では、ウイルスが発見・同定されていなかったため、あくまでも症例から見て推測・判断する状況にとどまっていた(田中 1964 等)。
- 1960 年代(昭和 40 年代後半)まで血清肝炎の報告は多く見られており、その予防策として、売血禁止、家族からの供血、自己血輸血、肝機能検査を行い感染リスクのある患者から輸血しない、避けられる(少量の)輸血はなるべく避ける、などの方法が検討・推奨されていた。ただし、1970 年(昭和 45 年)頃にオーストラリア抗原と肝炎との関係が明らかになり、B 型肝炎ウイルスのスクリーニングが可能となるまでは、輸血による血清肝炎を確実に予防する手段はなく、現実的には輸血による感染を確実に回避することが困難であったことから、輸血後の肝炎・黄疸の発症を予防する手段としてガンマグロブリンの投与についてさかんに研究が行われていた。

- 1964年（昭和39年）のライシャワー事件を契機に、読売新聞が「“黄色い血”根絶キャンペーン」を展開したことで輸血後肝炎は社会問題化し、その後の売血全廃、献血制度の拡充につながった。この時期は、文献でも売血による感染リスクを指摘し、改善する提言を行う記述が多く見られている。ただし、この時期の肝炎に関する文献は輸血による感染に関するものが多く、注射による感染に関する指摘も一部に見られている（上野1965）。

## ② ウイルスの発見

- 1965年（昭和40年）にBlumbergがオーストラリア抗原を発見し、1970年（昭和45年）には日本の大河内がオーストラリア抗原と肝炎との関連を見出した。また、同年Daneはオーストラリア抗原陽性の3人の肝炎患者の複合血清試料から発見された粒子を、血清肝炎のウイルスであると特定した。（なお、最高裁判決ではB型肝炎ウイルスの発見は1973年とされているが、この根拠となる論文は確認できていない。）
- これを受けて、1972年（昭和47年）には日赤血液センターで献血中のオーストラリア抗原（=HBs抗原）のスクリーニングが行われるようになった。
- 1970年代以降の輸血後肝炎の報告論文等はそれまでと比較して大きく減少しており、献血中のオーストラリア抗原のスクリーニングが行なわれるようになってから、輸血による肝炎は激減したものと推察される。
- 抗原の検出が可能になって以降、B型肝炎に関する感染様式、発症機序、病態等に関する研究が大きく進展した。1977年（昭和52年）の段階で「B型肝炎の研究は、ようやく始まったばかり」（志方1977）との記載もある。

## ③ 疾患概念

- 1960年（昭和35年）代頃までは「流行性肝炎の予後は従来一般に良好で、急性期を過ぎれば罹患患者のほとんどが何ら肝機能障害を残すことなく完全に治癒し、永く肝障害を残すものは少数にすぎないと考えられていた」（井上1964）が、1964年（昭和39年）頃には肝障害が長期に残存し慢性型へと移行すること、また一部肝硬変にまで進展することが実証された（井上1964）。
- 1967年（昭和42年）に開催された第1回犬山シンポジウムにおいて、ウイルス性肝炎を原因とする「慢性肝炎では、Glisson鞘を中心とした持続性の炎症性反応があり、単核細胞浸潤と繊維増生による門脈域の拡大がみられる」と病理組織学的立場からの概念が決定し、臨床経過の上から了解事項として「明らかな急性期から6カ月または1年の経過をみたもので、臨床的に肝障害の残っているものを臨床的に慢性肝炎とし、6カ月から1年の間のものは慎重に取り扱うことが必要であり、それを遷延型とよんでもよい」とされた。（坂本1973. 原典確認中）
- 1972年（昭和47年）には血清肝炎は症状が軽いこと、5%から50%が慢性化すること、肝硬変に移行すること、さらに肝硬変から肝がんに移行することが言われている。
  - 「血清肝炎は一般に流行性肝炎よりも症状が軽いと言われております。特に38度以上の発熱は少ないといわれております。また、黄疸の出ない例も多くて、肝機能検査ではじ

めて発見されるものが多いのです。血清肝炎の方は非経口的にだけ感染するといわれてきました。病気の起こり方も血清肝炎の方が無自覚的に徐々に起こってくるのですが、流行性肝炎は感冒のような症状で急激に起こってくると言われてきました。劇症肝炎では激しい症状を呈して1~数%の死亡が出るわけです。また血清肝炎の慢性化率は5%から50%という報告があり、流行性肝炎では10~15%と言われております。この慢性化から肝硬変に移行します。流行性肝炎から肝硬変に移行するのは1%ぐらいと言われておりますが、血清肝炎では数%と言われております。また、肝硬変から肝がんになることも考えられる。」(大谷 1972)

- 1973年(昭和48年)の時点で、「Au抗原は急性肝炎のみならず、慢性肝炎、肝硬変にも、さらには肝癌においてすらかなりの頻度に検出され、それらの疾患において何らかの病因的意義をもつことが暫時明らかとなった。」「Nielsen、Mullerらはこのような症例が慢性肝炎へ移行しやすく、さらに肝硬変とすすむものもあることを報告している。」(上野 1973)とされる。
- 1974年(昭和49年)の「戸田新細菌学第26版」ではHB抗原と血清肝炎との関係について記載されている。その後、1988年(昭和63年)の第29版になって、HBV感染に伴う免疫反応として肝炎が発生すること、したがって免疫能が十分でない持続性感染を起こして無症候性キャリアとなること、慢性肝炎や肝硬変、肝がんへ移行する場合があることなどの記載が追加された。
  - 「近年、hepatitis B antigen (HB抗原)といわれるウィルス様粒子が検出され、しかも血清肝炎の病因と密接な関係があることが見出され、肝炎ウィルスの検索上、大きな手がかりが与えられた。(中略)ウィルス性肝炎患者では、報告者によって異なるが、15~50%に陽性で、正常人に比べて検出頻度が非常に高い。肝炎の2つの病型との関係では、一般に血清肝炎に陽性率が高いが、流行性肝炎でも報告されている。」(戸田新細菌学第26版 1974)
  - 「免疫能が正常な成人の場合、HBVの感染は被持続性(一過性)感染であり、多くは不顕性感染であるが、一部は顕性の急性B型肝炎となる。しかし、予後は一般に良い。この場合、肝細胞で産生されて血中に放出されたHBsAgがT細胞を感作し、その感作T細胞が肝細胞表面のHBsAgと反応して肝細胞を傷害することによって肝炎を生じ、一方血中に遊離したHBVは抗HBs抗体によって排除される。免疫能が十分でない新生児や幼児(3歳以下)、あるいは成人の免疫不全患者の場合、HBVは持続性感染を起こし、無症候性HBVキャリアーとなる。すなわち、上述の免疫機構が十分に働かないので、肝炎を起こすことがない半面、HBVも体内から排除されない。HBsAgが6カ月以上にわたって陽性である場合をHBVキャリアーと定義するが、その中から慢性肝炎や肝硬変に移行し、さらには原発性肝癌を発生する場合がある。持続感染の初期にはHBeAgが陽性であり、この時期の血液には多量のHBVが含まれているので、感染性が高く、肝障害の発現・進展がみられる。長い経過の後、血中のHBeAgは消失し、代わって抗HBe抗体が陽性となると、感染性も低下し、明らかな肝障害が出現しなくなる。HBVキャリアーでHBeAg陽性の母親から生まれた新生児の多くはHBVキャリアーとなる(垂直伝播により感染する)。」(戸田新細菌学第29版 1988)

- 1977年（昭和52年）の「朝倉内科学初版」ではB型肝炎ウイルスの持続性感染と肝がんとの関連を指摘している。その後、1984年（昭和59年）の同書第3版では、キャリア化と肝がんの関連についてより踏み込んだ記述が追加され、1987年（昭和62年）の同書第4版では、不顕性感染例がみられること、一過性感染以外に数十年にわたる持続感染例（HBVキャリア）がみられることの記載がある。
  - 「日本およびアジア、アフリカの原発性肝癌患者の血中には約半数、HBs抗原が低濃度ながら認められる。そのことは、肝におけるB型肝炎ウイルスの持続性感染が肝細胞との共存関係に破綻をきたし、肝細胞の壊死再生の反復過程が頻回に起こり、その間に発癌因子の関与を受けやすい結果であろうと、肝硬変を伴った原発性肝癌については考えられている。しかし、肝硬変を伴わない孤立性のHBs抗原陽性の原発性肝癌では、B型肝炎ウイルスそのものが発癌過程に直接関わっている可能性が考えられる。なお、通常肝癌組織にはHB抗原は証明されない。」（朝倉内科学初版、1977）
  - 「HBVのDNAが染色体に組み込まれていることが見出されているが、通常肝癌組織にはHB抗原は証明されない。いずれにせよ、キャリアー化を予防すれば、これによる肝癌は予防できると考えられている。」（朝倉内科学第3版、1984）
  - 「B型肝炎ウイルス（HBV）の主として血液感染により、1～6カ月間の潜伏期の後に、肝を主病変の場とする全身感染症である。黄疸を伴った典型的な急性肝炎を示す例のほか、明らかな症状の見られない不顕性感染例がある。また、A型肝炎と同様にHBVが宿主の体内から完全に排除される一過性感染のほか、数十年以上HBVの感染が持続する持続感染があり、持続感染者をHBVキャリアとよんでいる。」（朝倉内科学第4版、1987）

#### ④ 感染経路

- オーストラリア抗原がB型肝炎と関連することが明らかになって以降、B型肝炎ウイルスに関する研究は大きく進展し、1973年（昭和48年）頃までにはオーストラリア抗原が糞便、尿、胆汁、唾液、羊水、気道分泌物などからも検出されることが明らかになった。
- 感染経路については、B型肝炎が問題になった昭和39年頃は輸血による感染が多数を占めており、文献においても輸血後肝炎に関するものが大多数である。なお、当時は輸血例の約50%が肝炎を罹患していたという指摘があり、その後、売血から献血に転換したことで肝炎罹患率は輸血例の20～30%程度に低下し、さらに1972年（昭和47年）にB型肝炎のスクリーニングが実現したことで10%程度まで下がったとされる。この段階になって母子感染、性行為、歯ブラシ、カミソリの共用などの感染経路に着目されるようになったとされる（鈴木1974、志方1977）。
- このような視点から、この時期には、予防接種時や薬物常用者の注射針の共用、歯科治療、刺青、針治療、針刺し事故などによる感染の危険性について指摘する文献が見られている。
  - 「B型肝炎の集団発生は現在では極めて稀である。このウイルスの感染は主として血液を介して行われるので、集団発生が起こるとすれば、予防注射などで注射針を取り換えないで多数の人に注射した場合に起こりうる。」「B型肝炎の感染経路がほぼ明らかになった現在、このような経路での集団発生の報告に接しないが、現行の予防注射がすべてこの経路でのB型肝炎の集団発生を全く起こさないように万全の処置がとられているか

どうか疑わしい。使い捨ての注射器や針を用いるか、あるいは1人ずつ注射器や針を取り換えるという処置がなされなければならない。」(谷川 1978)

#### ⑤ 肝炎の発生機序

- 1972年(昭和47年)頃にはAu抗原が肝炎を起こす仕組みはまだ確認されていなかった。
  - 「Au抗原を含む血液を輸血されても、肝炎を起こさない場合もあり、また大量の輸血によってもすべての受血者に肝炎が起こるわけではなく、A型、B型肝炎の両者を含めても受血者における肝炎の頻度は最高70~80%で20~30%の患者には、輸血後肝炎に対する感受性がないように見える。これらの事実を説明する仮説として、1) Au抗原それ自体には感染性がなく、感染性のvirionが存在するときのみ肝炎が起こされる、2) 受血者のAu抗原と関連する肝炎の感受性は、遺伝的に定まったもので、Au抗原を含む血液においても、発症は、受血者の感受性とウィルスの遺伝的な特定の条件においてのみ、起こる、3) B型肝炎に対する免疫がある場合、Au抗原を含む血液が輸血されても肝炎の発症は阻止されるなどのことがある。これらの仮説は、それぞれ対立的なものではないが、1)、2)の仮説については、今日証明することも、また完全に否定することもできない状態で、実質的な成績があるのは3)のB型肝炎の免疫についてである。」(大河内 1972)
- 1980年(昭和55年)には、HBV感染による免疫反応の結果肝細胞障害が起こると説明されるようになった。
  - 「HBVの肝細胞での感染増殖は、それ自体では肝細胞障害を来さないと考えられる。このことは、無症候性キャリアの存在すること、しかも、それらのキャリアの血中HBV関連抗原が高濃度であることから推定される。したがって、HBV感染による肝細胞障害は宿主の免疫反応によって引き起こされるという可能性が出てくる。事実、HBV感染に際し、宿主の免疫反応が低下している条件では、肝細胞障害も軽度であり、HBV増殖は盛んで、かつ持続しやすい。逆に、免疫能が正常な成人でのHBV感染は、肝細胞障害を呈する急性肝炎となることが多く、この場合には、HBVは排除され感染は一過性で終わる。以上の事実は、肝細胞障害が免疫反応によって起因すると考えると理解しやすい。また宿主のHBVに対しての免疫反応がさらに強いものとして劇症B型肝炎を考えることもできる。換言すれば、宿主のHBVに対する免疫反応状態によって、肝細胞障害の程度がきまり、同時にHBV感染そのものも、一過性で終わるか、持続感染になるかが決まるということである。」(真弓 1980)