

認時(昭和39年6月), 昭和53年当時, 昭和60年当時は, 有効性が認められるが, 昭和62年4月当時(非加熱製剤及び加熱製剤)は, 有効性を認めることはできない。

#### 第4 フィブリノゲン製剤の危険性

##### 1 医薬品の危険性の位置付け

医薬品は, 人体にとって本来異物であり, 治療上の効能, 効果とともに, 何らかの有害な副作用(生物学的製剤における病原微生物による感染症を含む。以下, 同じ。)の生じることは避け難い(本判決では, この有害な副作用を, 医薬品の危険性として使用する。)。

有用性の認められない医薬品は, 使用価値がないものとして, 製造承認, 販売が許されないことは, 医薬品の安全性を確保し, 不良医薬品による国民の生命, 健康に対する侵害を防止するため, 当然のことであるが, 危険性(副作用)は, 効能, 効果(有効性)とともに, 医薬品の有用性を判断する重要な要素である。

有用性の判断は, その時々の医学的, 薬学的知見を前提とする判断であるから, 危険性の程度についても, 同様に, その時々の医学的, 薬学的な知見を前提に判断することになる。

本件訴訟は, フィブリノゲン製剤の副作用によりC型肝炎に罹患したと主張するものであるから, C型肝炎自体の予後の重篤性とフィブリノゲン製剤によるC型肝炎感染の危険性(原料及び製法上の危険性, ウイルスの不活化処理の内容及び効果等)が検討されることになる。

そして, 原告らは, 医薬品に危険性があること(著しく有害な作用を有すること)を基礎付ける具体的事実について, 主張立証責任を負うことになる。

##### 2 C型肝炎の知見と予後の重篤性

###### (1) C型肝炎に関する現在の知見

前記前提事実, 証拠(乙B医78, 146ないし148, 丙共B医102

ないし115, 117ないし123, 125ないし131, 134ないし160, 163, 411ないし413, 415ないし419, 421ないし423, 飯野証人, 矢野証人, 大内証人)及び弁論の全趣旨を総合すると, C型肝炎について, 現在の知見は, おおむね以下のとおりであると認めることができる。なお, C型肝炎の現在の知見は, 基本的には, 違法性ではなく, 損害に関連して検討されるべきであるが, 便宜上, 本項で検討する。

###### ア C型肝炎の原因と発症に至る機序

###### イ) C型肝炎

C型肝炎は, C型肝炎ウイルス(HCV)の感染によって起こるウイルス(性)肝炎, すなわち, 肝炎ウイルスの一過性又は持続性感染によって惹起される肝臓の瀰漫性, 壊死性, 炎症性, 再生性の疾患の一つであって, 臨床経過と病理組織像から, 感染に引き続いて発症する急性肝炎と, 持続感染を病因とする慢性肝炎とに大別される。

肝炎ウイルスには, C型肝炎ウイルス(HCV)のほか, A型肝炎ウイルス(HAV), B型肝炎ウイルス(HBV), D型肝炎ウイルス(HDV), E型肝炎ウイルス(HEV)があり, これらの肝炎ウイルスの感染によって起こったウイルス肝炎が, それぞれA型肝炎, B型肝炎, D型肝炎, E型肝炎である。

最初にウイルスと肝炎との関係が明らかにされたのはB型肝炎であり(後にHBs抗原と呼ばれるようになったオーストラリア抗原の発見(1964年(昭和39年))が端緒となって, 1970年代にはB型肝炎に関する研究が大きく進んでいる。), A型肝炎ウイルスは, これより少し遅れて, 1970年代に入ってから同定されている。

C型肝炎は, B型肝炎, A型肝炎よりも更に10年余り遅れた1988年(昭和63年。なお, 1989年(平成元年)とする文献もある。)に, 非A非B型肝炎ウイルスの遺伝子の一部を取り出すことに成功した

ことが端緒となって、ウイルスの遺伝子構造の解明、抗体検査法の開発、輸血後肝炎患者における抗体検出率の確認へと発展し、この遺伝子を持つ粒子（ウイルス）が非A非B型肝炎の原因であろうとされ、C型肝炎ウイルス（HCV）と命名された。

C型肝炎ウイルスの感染源は、HCVに感染しているヒトの血液である。血液中のHCVが輸血、血液製剤の投与等、何らかの経路で被汚染者の血液中に入ることにより感染に至る。

輸血、血液製剤による感染のほか、滅菌が不充分な医療器具による医療行為、血液透析、医療従事者の針刺事故、鍼治療、刺青、覚醒剤静脈注射の回し打ち、ボディピアスの共用などが感染源となる。

#### (イ) C型肝炎ウイルス

C型肝炎の病原体であるC型肝炎ウイルス（HCV）は、単鎖（一本鎖）RNAをゲノム（遺伝子）とするウイルスで、岡本らの分類法による6タイプ（I～VI）の分類と、Simmondsらの分類法による6タイプ（1～6）とそのサブタイプ（a, b）の分類が遺伝子型の分類として提唱されているが、近年は後者の分類が一般に用いられている。

遺伝子型の分布は国によって異なり、我が国では1b型が最も多く（70%）、次いで2a（20%）型、2b（約10%）型の順であるといわれている。この遺伝子型を分類する検査法としては、PCR法（Polymerase Chain Reaction：ポリメラーゼ連鎖反応）があるが、この検査法は所用時間とコストの点で大量の検体を処理するのに適しないため、我が国では、簡便な血清学的分類方法であるELISA法（enzyme linked immunosorbent assay）が用いられている。この方法はSerotype分類と呼ばれており、Serotype 1とSerotype 2に分類される。前者には1a, 1bが、後者には2a, 2bが含まれており、Serotype 2はIFNに感受性を示すものが多いが、Serotype 1はIFNに治療抵抗性で

あって、我が国で最も多い1b型は、他の型に比べてIFNに無効のものが多いた。

また、IFNの治療効果はウイルス量の多寡によつても大きく異なり、高ウイルス量では治療効果が上がりにくい。

#### (ウ) 肝炎が起こる仕組み

肝炎ウイルスは肝細胞に親和性を有しており、肝細胞で増殖する。肝炎ウイルスの感染によって肝細胞の障害が引き起こされるメカニズムは、完全には解明されていないが、肝炎ウイルス自体には直接的な肝細胞障害性はなく（HCV RNAが陽性でも血清トランスアミナーゼが全く正常で推移する症例が多数存在すること、HCV RNAの量の多寡が血清トランスアミナーゼや肝細胞障害性の程度と相関しないこと、このことを示唆している。），肝炎ウイルス感染に対する免疫応答、すなわち、ウイルス感染細胞を特異的に認識し排除しようとする細胞障害性Tリンパ球（cytotoxic T lymphocyte: CTL）の働きを中心とした免疫応答機序によって肝細胞の障害が起こると考えられている。

#### (エ) C型肝炎の診断について

C型肝炎は、血中のC型肝炎ウイルス（HCV）の存在を証明することで診断できる。診断法には、抗体検査法（\*1）、核酸検査法（\*2）、抗原検査法（\*3）等がある。

##### (\*1) 抗体検査法

現在では、HCVの構造蛋白であるcoreに対する抗体（core抗体）と非構造蛋白に対する抗体（non-structural抗体：NS-3抗体）とを同時に検出できる第2世代の測定系と、非構造領域中のNS-5領域に対応する抗体をも追加して検出できる第3世代の測定系が一般に用いられている。

HCV抗体陽性には、現在HCVに感染している状態（HCV持続感

染者)と、過去にHCVに感染し、抗体は残っているがHCVは既に排除された後の状態(感染既往状態)とがある。HCV感染者の30~40%は感染後にHCVが排除されて完全に治癒するので、HCV持続感染者(HCVキャリア)はHCV感染者の60~70%であるとされている。

一般に、キャリアでは、肝臓で増殖し血中に持続的に放出されるウイルスによる免疫刺激に生体が曝され続けていることから、高力価の抗体が検出されるが、感染既往状態では、ウイルスが体内から排除された時期を起点として生体に対するウイルスの免疫刺激が終了し、HCV抗体価は徐々に低下することから、中力価ないし低力価の抗体が検出される。したがって、抗体量によってある程度は両者の鑑別が可能であるが、鑑別のためには、厳密にはHCV RNAの有無によってHCVが血中に存在するかどうかを確認する必要がある。

#### (\*2) 核酸検査法

HCVが血中に存在しているかどうかは、HCV RNAの定性・定量検査(定性検査は定量検査の10倍の感度がある。)で知ることができるが、血中のHCV RNAはごく微量であるため、HCV RNAを增幅して検出する必要がある。增幅方法としては、PCR法(Polymerase Chain Reaction)や分枝DNAプローブ法(Branched Chain DNA Amplification Method)があり、定性検査ではPCR法が、定量検査ではPCR法や分枝DNAプローブ法が用いられている。

定性検査では、HCV抗体陽性者がHCVキャリアであるかどうかの判定が可能であるが、絶対的なものとはいえないもので、補助的検査としてHCV core抗体で抗体価を確認する必要があるとされている。

定量検査では、DNAプローブ法により50万copies/mL以上のHCV RNAを比較的高濃度まで定量することが可能である。

#### (\*3) 抗原量測定法

平成8年にHCV抗原量(HCVが発現するcore抗原蛋白量)を測定する方法が開発されて臨床応用が可能となり、更に改良が加えられて臨床上の有用性が増している。この方法では比較的短時間にHCVのウイルス量を知ることができる。

#### ウ C型肝炎ウイルス感染後の自然経過について

##### (ア) 自然経過

C型肝炎ウイルス(HCV)の感染、すなわち、HCVがヒトの血中にいると、急性肝炎として発症するものと、肝炎症状を呈さない状態(不顕性感染)にとどまるものがある。急性肝炎とは、肝炎ウイルスの初感染によって惹起される生体の免疫反応のため急激な肝細胞障害が起こり、全身倦怠、食欲不振、肝腫大、黄疸などが認められる一群の疾患をいう。急性肝炎の典型的な臨床症状は、一定の潜伏期間後に、発熱、全身倦怠感などの感冒様症状を呈し、それに続いて、食欲不振、恶心、黄疸などの症状を呈する。一般に、C型肝炎の場合は、B型肝炎の場合に比べて、初発症状がより軽い。C型肝炎では、急性肝炎を発症したものの一部(30~40%)は一過性感染として治癒、すなわち、HCVが血中から消失し、肝炎症状も消褪した状態となるが、血中のHCVが消失しない場合(HCVキャリアの状態。約60~70%)には、慢性肝炎に進展するものと、血中にHCVは存在するが肝機能は正常な、いわゆる無症候性キャリアの状態を呈するものとに分かれる。

また、不顕性感染者も、その一部は血中のHCVが自然消失するが、消失しない場合には無症候性キャリアとなる。この無症候性キャリアの中には、病理組織学的にみても肝組織が正常な、いわゆる健康保因者も存在している一方で、軽度の慢性肝炎の所見を呈し、慢性肝炎予備群と呼ばれているものが多く存在していることが指摘されている。

急性肝炎又は無症候性キャリアから慢性肝炎に進展した場合には、自然治癒するものが極めてまれにはあるが、その他は、長期間慢性肝炎の状態にとどまるもの（その進行は緩慢であり、臨床症状を有することはまれか、ないことが多い。若年での感染例では進行速度が極めて遅い。）、及び、肝細胞の線維化が進行して肝硬変となるものがある。肝硬変に至ると、肝硬変から肝細胞癌を発症するものもみられる。

#### (イ) 進展率

C型肝炎ウイルス感染者のうち急性肝炎を発症するものがどの程度あるかは、不顕性感染者の実数を把握することができないので不明であるが、感染後の自然治癒率については、日赤血液センターにおける献血者集団の調査結果があり、HCV抗体陽性者のうち、感染既往例（HCVに感染した後にウイルスが排除された状態。一過性感染）が約30%，HCVキャリアが約70%であったと報告されている。

この調査対象は献血者集団であるから、全員が肝炎の症状を呈していない集団であるが、そのうちの約30%は（おそらく感染の自覚も治療歴もなしに）HCV感染後にウイルスが血中から排除されており、約70%はキャリア（おそらく無症候性キャリア）であったというものである。

また、C型急性肝炎の典型例では、HCV感染後4～16週の潜伏期間を経て急性肝炎を発症し、このうち約30～40%は感染した年齢に関係なく自然にHCVが排除されて治癒する（一過性感染）が、残りの60～70%はHCVが排除されずにHCV持続感染者となるとする報告もある。

C型急性肝炎の慢性化率は、これまでの報告では、70～80%（丙共B医126）、70%程度（丙共B医127、108）、60～80%（丙共B医128）、約80%（丙共B医129）と報告されている。

C型慢性肝炎患者の約80%は、健康診断や人間ドック、献血時又は他の疾患での検査などの機会に偶然発見されるといわれており、自覚所見、他覚所見が軽度で経過が多く、臨床症状も軽微で、穏やかな病態を示し、進行は緩徐である。

また、C型慢性肝炎は、徐々に進展する群と非進展群とがあり、これまでの臨床データから、進展群と非進展群はほぼ同程度存在すると推定されている。

肝硬変や肝癌への進展率については、長期 prospective に経過観察した幾つかの報告がある。

抗Dグロブリン（出産直後の産婦に投与される血漿分画製剤）を介してHCVに感染した比較的均質な集団である376名の若い女性の予後を検討した成績では、感染後17年目の肝組織所見ではほとんどの症例で肝炎の所見が認められ、約半数の症例に肝の線維化がみられたもの、肝硬変の所見がみられたのは2%にすぎなかったとされている。

同様に、HCVで汚染された抗Dグロブリンで感染した152名の女性で、15年の経過で活動性肝炎又は肝硬変の所見が得られたのは1名のみであったという報告もある。

これらの報告は、HCV感染者を全体でとらえた場合、最初の20年で重症の肝病変を合併する症例は低率であることを示すものである。ただし、上記抗Dグロブリンを介してHCVに感染した集団に関する2報告では、いずれも、観察対象であるHCVに感染した集団は、感染時に若年であった女性であることから、集団全体の傾向として、男性感染者、高齢時の感染者と比較して、より進行が緩慢である可能性があることを考慮する必要がある。

HCVに感染した患者の長期予後を検討した複数のprospective studyの報告では、7.6～25年の経過で肝硬変になる確率は0～1.3

%と、低率であるとの報告がある。prospective studyが行われるようになって、retrospective studyで報告されたようにHCVに感染した者が高率に肝硬変、肝細胞癌へ進展するものではなく、HCVに感染しても肝機能が長期間正常な患者も多く認められることが報告されるようになったが、prospective studyの中には、観察期間が短いため、観察期間以後の予後については、必ずしも明らかでないものもある。

#### (イ) マルコフの数理モデルを用いたシミュレーション（甲B医324）

田中らは、平成15年、マルコフの数理モデルを用いて、平成2年から平成11年に献血した時点でHCVキャリアと同定され、治療を受けていない942例の患者から得られた、2251患者の情報を基礎として、1年間のうちに無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌のうちいずれか2つの状態の間を遷移する確率を求め、さらに、それにより得られた確率に基づき、HCV感染者の長期予後のシミュレーションを行った。シミュレーションの結果、無症候性キャリアでは、40歳の男性無症候性キャリアは、30年後の70歳になった時に無症候性キャリアにとどまる期待確率が2.6%，慢性肝炎への進行が48.4%，肝硬変が14.6%，肝細胞癌が34.4%であり、女性無症候性キャリアについては、それぞれ1.9%，45.3%，32.8%，20.0%であった。同様に、慢性肝炎患者では、40歳で慢性肝炎に罹患している男性患者は、30年のうちに43.8%が慢性肝炎のままであり、15.0%が肝硬変に進行し、41.1%が肝癌を発症すると予想され、女性患者ではそれぞれ38.9%，32.7%，22.0%であった。田中らは、さらに、現実に、献血によってC型肝炎ウイルスに持続感染していることが判明した153例について、判明した時点及びその5年後に再検査を行い、これをシミュレーション結果と比較したところ、すべて臨床状態を通じて実際に観察された遷移と推定値の間に統計的有意

差はなかったと結論している。

#### エ 無症候性キャリアについて

##### (ア) 無症候性キャリアとは

無症候性キャリアとは、血中にHCV RNAが存在するが（C型肝炎ウイルス血症）、血清トランスアミナーゼ（AST，ALT）が1年以上（6か月ないし1年以上とするものもある。）継続的に正常値（基準値）を示しているものをいう。

AST，ALTの正常値（基準値）の範囲については、必ずしも見解が統一されておらず、正常値を35～40IU/L以下とするものもあれば、正常値をこの値で設定すると、症候性慢性肝炎や一部の肝硬変症例が正常の範囲に入るおそれがあるので、30IU/L以下とすべきであると考えるものもある。

なお、無症候性キャリアは、HCV感染者の20%前後とされている。

##### (イ) HCVキャリアと既感染者

前述のように、HCVに感染した既往歴があればHCV抗体は陽性を示すが、HCV抗体陽性には、先にも述べたとおり、現在もHCVに感染している状態と、過去にHCVに感染したため、抗体は残っているがHCVは既に排除された後の状態があるので、両者を区別する必要がある。前者がHCVキャリア（持続感染者）で、後者は既感染者（感染既往状態）である。

HCV抗体が陽性で肝機能が正常（血清ALT $\leq$ 30IU/L）なもの約1/4は血清HCV RNAが陰性である。このような患者はHCV既感染者と考えてよい。また、HCV既感染者のHCV抗体は必ず低力価陽性（HCV core抗体低力価陽性）を示すが、医師が肝臓専門医でない場合には、これを誤って無症候性キャリアと診断するが多いので注意を要するといわれている。

#### (イ) 無症候性キャリアの病理組織

無症候性キャリアについて、101例の無症候性キャリアに肝生検を施行し、病理組織学的な検討を行なった結果の報告では、新犬山分類のA<sub>0</sub>/F<sub>0</sub>、すなわち肝組織に壊死・炎症所見なく、線維化を認めないカテゴリーに属するもの(健康保因者)が13例(12.9%)、A<sub>0</sub>/F<sub>1</sub>、すなわち壊死・炎症所見なく、門脈域の線維性拡大のみを認めるカテゴリーに属するものが2例(2.0%)、A<sub>1</sub>/F<sub>0</sub>、すなわち、軽度の壊死・炎症所見を認めるが線維化は認めないカテゴリーに属するものが24例(23.8%)で、慢性肝炎でないか、慢性肝炎といい難いようなごく軽微な病変を呈する例が全体の約40%を占めており、A<sub>1</sub>/F<sub>1</sub>、すなわち、軽度の壊死・炎症所見と門脈域の線維性拡大のみを認めるものが52例(51.5%)、A<sub>2</sub>又はF<sub>2</sub>以上の所見を呈したものは10例(10%)であった。

このように、無症候性キャリアの90%は肝組織正常か、炎症や線維化のごく軽度の慢性肝炎であるとされているが、線維化が進行している者もわずかながら存在する。

#### (ロ) 無症候性キャリアの予後

無症候性キャリアは、前記のとおり、血中HCV RNA陽性と血清トランスアミナーゼの値によって定義されており、病理組織学的な判断基準によるものではないので、無症候性キャリアと診断されたものの組織所見に新犬山分類のA<sub>1</sub>、F<sub>1</sub>に該当するものもみられる。

しかしながら、そこに見られる炎症や線維化は、慢性肝炎とはいひ難い、ごく軽微な肝病変であり、無症候性キャリアの約90%は、肝組織正常か炎症や線維化のごく軽度の慢性肝炎である。

無症候性キャリアの10年内外の経過観察では、臨床的に肝硬変に進展した例や発癌例はなく、無症候性キャリアの時期から治療を行う必要

や、仕事や生活の制限等をする必要はないとされている。

無症候性キャリア55例の予後を長期間(平均6.4か月)フォローした結果の報告では、血清ALT値が30IU/L以下で持続した持続正常例が14例25%、血清ALT値が31IU/L以上を1~3回呈した一過性異常例が23例42%、血清ALT値が31IU/L以上を持続する異常例が17例31%であった。この報告では、約25%は無症候性キャリアのままで経過し、慢性肝炎になった17例(約31%)のうち、一度でもALT値が100IU/L以上を呈した例は7例で、大半は軽度のALT異常を示したにとどまった。

無症候性キャリアについて、平均5.4年(2.2か月)後に肝生検を行った調査の報告では、A<sub>1</sub>/F<sub>1</sub>より軽度の症例が86.9%であるなど、そのほとんどが肝組織の病変は軽度であり、正常肝を呈した例も12%認められた。

正常なALT値のHCVキャリア880人について、平均1年10か月(2.2か月)の追跡を行った研究の報告では、880名の被験者のうち189名(21.5%)で経過観察中にALT値の上昇が認められた。肝生検を実施した159名では、その内27名(17%)で正常な肝臓、54名(34%)は極小な慢性肝炎、70名(44%)で軽度の慢性肝炎、6名(4%)で中等度から重度の慢性肝炎、2名(1%)では肝硬変が認められた。

持続的なトランスアミナーゼ正常者を対象に5年間以上の追跡調査を行った結果によると、その多くが組織学的には軽度の慢性肝炎を示したが、5年後の肝生検でも組織学的な変化はほとんどなく、より重度への進展は非常にゆっくりであるか、進行がないことが示唆されたというものであった。

持続的なトランスアミナーゼ正常者とALT上昇者とを比較対照した

研究では、ALT値が正常なHCV患者群では、HCV RNA陰性患者を除外しても、陽性患者の進展速度の中央値は、依然として、ALT値が上昇したHCV患者群より低かった。また、ALT値が正常なHCV患者群では、肝硬変患者の全員（3人）が大量飲酒者であった。ALT値が正常なHCV患者では、組織学的活動度や線維化スコアが共に低く、又線維化進展速度は、ALT値が上昇したHCV患者の2分の1であった。このようなALT値が正常な患者では、重度の線維化は、大量アルコール摂取に関連していた。

これらの報告は、観察期間が限られていること、また、観察対象患者に一定の傾向があることから、その結論をすべてのHCV無症候性キャリアに直ちに当てはめるには慎重を要するが、無症候性キャリアの予後を推認させる一つの資料にはなるというべきである。

ALTの値が変動する症例に対しては、ALT値の正常化を治療目標とする治療法も行われるようになってきており、これらの治療法の進歩によって、無症候性キャリアから慢性肝炎への進展率の低下が期待されている。

#### オ C型慢性肝炎について

##### （ア）慢性肝炎

慢性肝炎とは、臨床的には6か月以上の肝機能検査値の異常とウイルス感染が持続している病態をいい（その病理組織学的分類としては新大山分類がある。）、肝炎ウイルスの持続的感染を病態の基盤としている。

C型慢性肝炎には、徐々に進展する群と非進展群とがあり、これまでの臨床データの集積から、進展例と非進展例とがほぼ同程度存在すると想定されている。

慢性肝炎に進展した後に自然治癒する例は、皆無ではないが、極めてまれ（0.2%）である。

C型慢性肝炎は、自覚症状に乏しく、臨床症状は、通常、無症状ないし軽微であるが、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、腹部不快感などの非特異的症状を訴えることがある。このような愁訴は、肝機能異常が軽度でもなされることがあり、慢性肝疾患有することによる将来の不安等の心理的負担による心因反応と考えられる。

慢性肝炎では、基本的には安静療法、運動制限、高蛋白食、高カロリ一食、高ビタミン食などの生活指導や食事療法は、厳しい生活制限や過剰な薬物投与が、患者のQOLを不当に低下させる可能性もあり不要であるが、過度の飲酒や激しい運動を避ける必要がある。

##### （イ）慢性肝炎の予後

急性肝炎を発症した者のうち、（急性肝炎発症者を100として）約30～40%は、前記のとおり、自然にHCVが排除されて治癒し、残りの約60～70%がHCV持続感染者となり、慢性肝炎に移行するものがあるとされているが、慢性肝炎患者には、前記の不顕性感染者から、あるいは無症候性キャリアから慢性肝炎を発症する者もあるため、HCV感染者のうちで慢性肝炎を発症する者の比率は不明である。

C型慢性肝炎の予後に関しては、肝障害を契機に発見されたC型慢性肝疾患のretrospective studyの結果からは、33%は20年以内に肝硬変となるが、31%は50年を経過しても肝硬変に進展しないと予測されるとの報告がされている。

いくつかのprospectiveなcohort研究の結果からは、61～135例の非A非B型肝炎又はC型肝炎例を、7.6～16年間観察したところでは、慢性肝炎となった症例では8～22%が肝硬変に進行し、0～1%が肝細胞癌を合併したと報告されている。

当初は、retrospective studyによる報告が中心であり、それらの報告では、HCV感染者が高率に肝硬変、肝細胞癌に進展することが示唆

されたが、次第にprospective studyが行われ、その結果が報告されることによって、retrospective studyで報告されたほどHCVに感染した者が高率に肝硬変、肝細胞癌へ進展することではなく、HCVに感染しても肝機能が長期間正常な患者が多く認められることが報告されるようになった。

なお、日本肝臓学会刊行の「慢性肝炎の治療ガイド」では、C型肝炎の予後に関する報告は、病院受診者を対象とした研究と一般住民を対象とした研究で大きく異なることを指摘し、hospital-based studyでは、HCVキャリアは感染後平均10年、21年、29年で、それぞれ慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌に進展したと報告されたが、population-based studyでは、ほとんどが肝機能正常あるいは軽度異常にとどまり、性・年齢を合致させた一般健常人の予後と差を認めないと述べ、さらに、C型慢性肝炎は予後不良で、最終的には肝硬変、肝細胞癌に進展すると報告した研究のほとんどは、病院受診者を対象とした hospital-based studyであるが、病因や予後を論じる臨床統計的研究の場合には、病院受診者を対象とした時点で既に大きなバイアスが生じている。研究が大学病院のような特殊な施設で行われると、より重症の患者が集まることになり、結論を一般化することはできないと指摘している。

#### カ 肝硬変について

##### (ア) 肝硬変

肝硬変は、種々の原因によって生じた肝障害（肝炎以外の原因によるものを含む。）が治癒せず、慢性の経過をたどって進行した終末像である。形態学的な定義では、肝硬変は瀰漫性の線維化と、肝小葉構造の破壊と異常な再生結節（偽小葉）形成である（新大山基準では結節形成傾向が全体に認められる場合、すなわちF<sub>4</sub>を肝硬変とする。）。したがって、線維化のみで結節形成を来さないものや、結節形成のみで線維化を

伴わないものは肝硬変と区別されている。

臨床的には、肝硬変は代償性（代償期）肝硬変と非代償性（非代償期）肝硬変とに分けられる。代償性肝硬変とは、黄疸、腹水、浮腫、肝性脳症、消化管出血などの、肝機能低下と門脈圧亢進に基づく症状が出現していない肝硬変をいい、非代償性肝硬変とは、これらの臨床症状が一つ以上出現している肝硬変をいう。

代償性肝硬変では無症状であることが多いが、肝機能の悪化に伴って全身倦怠感、易疲労感、食欲減退等の全身症状が出現する。

肝硬変の確定診断は、肝生検によって線維増生を伴った瀰漫性結節形成を確認することであるが、臨床的には、血液検査のほか、腹部超音波検査、コンピュータ断層検査（CT）、核磁気共鳴法（MRI）、腹腔鏡検査などの画像診断が行われる。血液検査では、血清トランサミナーゼ、γ-グロブリンの上昇や血小板の減少が代償性肝硬変に見られ、非代償性肝硬変ではビリルビン上昇、アルブミン低下、血液凝固異常、白血球・血小板の著明な減少が認められる。画像診断は不可欠とされている。

##### (イ) 肝硬変の治療と予後

肝硬変は、その自然経過では、年率7%程度で肝細胞癌を合併し、肝細胞癌を合併しない場合は、病状が進展していくと、肝不全、肝性昏睡、肝腎症候群、食道・胃静脈瘤破裂による出血などで死亡する。肝硬変に対するIFN治療の成績から、IFN治療によってHCVの排除に成功すれば、肝硬変であっても長期間のうちに肝内線維が吸収され、ほぼ正常な肝の状態に復することが可能であるので、肝細胞癌発生の高危険度群からの離脱が可能であり、IFN治療によってHCVが排除されなくても、ALTの値を持続的に正常範囲に保つことが可能な症例では、肝細胞癌発生を抑制することが可能であることを示した報告がある。多施

設の共同研究で、2890例の症例を解析した報告では、IFNの投与でHCVの排除が達成できなくても、ALTが安定化した症例では、肝発癌リスクが0.271に低下しており、これはHCVを排除できた症例の肝発癌リスク0.250とほぼ同じ程度であったという結果が得られている。

肝硬変患者にIFNとリバビリンの併用治療をし、約50%に線維化の改善が見られたとする報告(丙共B医143)や、肝硬変の発癌率は、年率7%程度であるが、IFNの投与群では、約3%まで低下させたとする報告(丙共B医144)もある。

#### キ 肝細胞癌について

肝細胞癌を発症すると、その発育により肝不全を引き起こしたり、腫瘍の破裂により大出血を引き起こしたり、腹水や食道・胃静脈瘤破裂を引き起こしたりする。肝細胞癌は、多中心性であり、一つの腫瘍を摘出しても、肝臓の他の場所から癌が再度発生する可能性が高く、肝細胞癌の再発率は、5年で約80%である。肝細胞癌の、平成5年診断患者における5年相対生存率は14%程度である。肝細胞癌の肝切除術症例の5年生存率は52.3%，10年生存率は27.3%程度であり、肝切除術が実施できないほど進行した症例では更に生存率は低い。もっとも、肝細胞癌の治療法は進展していることから、生存率は年々向上している。

#### ク C型肝炎の治療について

##### ケ 治療法

日本肝臓学会が編集した「慢性肝炎の治療ガイド」(平成16年6月)によれば、C型肝炎に対する治療の目的はHCVを排除しALTを正常化することにあり、肝硬変への進展及び肝癌の発現を阻止し、健常人と同様な日常生活を可能とし、生命予後を改善することが治療のゴールとなるとされている。

急性肝炎では、安静、食事、薬物療法が基本であり、合併症状が見られなければ、急性期の対症療法のみで、特別の治療は必要がないことが多い。

慢性肝炎の治療には、肝炎の炎症を抑え、肝細胞の変性、壊死、線維化の進展を阻止することを目的とする対症療法(肝庇護療法)と、HCVの排除を目的とする抗ウイルス療法があるが、HCVを排除してALT値を正常化させるという治療目的に照らして、治療の中心が抗ウイルス療法であることはいうまでもない。

##### イ) 対症療法

上記のとおり、C型肝炎に対する治療の中心が抗ウイルス療法であることはいうまでもないが、HCV RNAが陽性でも、ALTが正常域ないし正常上限値の2倍以内で推移する群では、癌の発生率が低いことが明らかにされているので、IFN療法が効果を示さない症例や、高齢者、鬱病患者などIFN療法の対象とならない症例などに対して、肝病変が進行しないように、ALTの値を安定させることを目的として、肝庇護剤の投与や瀉血療法が行われる。

IFNの投与によってHCVを駆除し得なかった場合でも、ALT値が持続して正常化しているときには、ALT値の異常群に比して発癌リスクが1/5に減少することや、ALT正常値の2倍以内程度で推移している場合には、肝線維化の進展が遅延し、肝癌の発生率も低いことが示されているし、多施設の共同研究で2890例の症例を解析した報告では、IFNの投与でウイルスの排除が達成できなくてもALTが安定化した例では、肝発癌リスクが0.271に低下しており、ウイルスが排除できた症例の肝発癌リスク0.250とほぼ同じ程度であったことが示されている。

このような知見が明らかにされるにつれて、抗ウイルス療法によって

ALTの値が正常化しない場合にも、ALTの値を可能な限り安定化させることは、肝病変の進展を抑制するのみならず、肝癌発生の抑止という観点からも、非常に重要であることが指摘され、対症療法の重要性が再認識されている。

#### a 肝庇護療法

##### (a) 強力ネオミノファーゲンC（強ミノ）

肝庇護剤のうち、第1選択とされている薬剤は強力ネオミノファーゲンC（SNMC、強ミノ）で、二重盲検法によって血清ALT、 $\gamma$ -GPTの低下を認めることができるとされている薬剤である。

強ミノは、通常、1回に40～60m1/dayを連日静脈内投与し、ALTの値が改善されれば週に2～3投与に漸減して中止する。無効例には100m1まで增量する。ランダム化比較試験で、100m1週3回投与は、40m1週3回投与よりも有意にALTの値が低下したとされている。

慢性C型肝炎患者193名を強ミノの投与群と非投与群とに分けた肝癌発生率を検討した結果、10年間の累積発癌率が強ミノ投与群では7%，非投与群では12%であり、15年間の累積発癌率は強ミノ投与群では12%，非投与群では25%で、投与群では発癌リスクが2.49倍低かったという成績も報告（丙共B医146）されている。強ミノは、その投与によりHCV自体を排除できるわけではないが、細胞性免疫によって起こる肝細胞の障害を抑制し肝病変の進展を一定程度抑えることができる。

##### (b) ウルソデオキシコール酸（ウルソ）

ウルソデオキシコール酸（UDCA、ウルソ）は、1日600mgの経口投与でALT、 $\gamma$ -GPTともに20～30%低下させることが、二重盲検法で明らかにされているので、IFN無効例、I

FN療法が適応とならない症例、ALT高値の症例に、ALTの低下を目的として、単独又は強ミノと併用して用いられる。

強ミノとウルソの併用療法は、単独療法に比べてALTの低下がより著明であるとされている。

#### (c) 小柴胡湯

小柴胡湯も血清ALT値を低下させる作用があるので、古くから慢性肝炎に処方されている。また、肝線維化を抑制する作用があることも報告されている。ランダム化比較試験で、肝硬変からの発癌を減少させる可能性が報告されている。

#### b 瀉血療法

生体内の鉄過剰は生体に悪影響を及ぼすが、C型肝炎患者の肝細胞内には鉄が過剰に沈着していることが報告されており、この鉄を減少させる治療法として、瀉血が最も効率よく、かつ効果的であるとされる。

瀉血は献血用の太い注射針で静脈から血液を吸引し、1回当たり200m1（400～500m1とするものもある。）を月1～2回瀉血する。500m1の瀉血で250mgの鉄が除去されるといわれている。

瀉血療法は、C型慢性肝炎や代償性肝硬変が適応対象となる。特にALT値が上昇している活動性の高い症例に優れた治療効果が認められている。

瀉血療法は、IFN治療と異なり、HCVのgenotypeやHCVのウイルス量にかかわらず肝機能を改善するので、多くのIFN抵抗性の患者に有効であるとされている。

IFN無効例に対する治療法としては、IFNの再投与よりも瀉血の方が効果的であることも示されている。

瀉血前と瀉血5年後に肝生検を施行した症例（瀉血群）を、3年以上の間隔で2回生検を実施した症例（対照群）と比較した結果、対照群では1回目と2回目の組織検査でgrade（新犬山分類のA項目）に有意差を認めなかつたが、瀉血群ではgradeの有意の低下を認め、stage（新犬山分類のF項目）については対照群で過半数の症例でstageの進行を認めたが、瀉血群ではstageの進行を認めた症例はわずかであったという報告もある。

瀉血療法は、現在ではIFN治療によってもHCVが消失しない症例に対する治療法の一つとして認知されるに至っている。

瀉血療法施行後1年未満の経過観察例で、短期的な効果として、瀉血療法が血清トランスアミナーゼ値を低下させ、肝組織中の炎症所見を改善することが認められている。また、初回の瀉血療法後に追加瀉血を施行した2年以上の長期観察例では、治療の前後でALT値が有意に低下したのみならず、肝線維化が進行せず、線維化が改善している。瀉血療法と鉄制限食摂取により6年間経過を観察した34例で肝細胞癌の発生を認めなかつたという報告もある。

#### (v) 抗ウイルス療法

抗ウイルス療法は、IFNの投与によって、HCVを排除するIFN療法がその中心であり、IFN療法として現在行われているのは、インターフェロン(IFN)単独療法、インターフェロン・リバビリン(IFN・Rib)併用療法、ペグ・インターフェロン(Peg IFN)療法、ペグインターフェロン・リバビリン(Peg IFN・Rib)併用療法等である。

##### a IFN療法

###### (a) IFN単独療法

IFN単独療法は、Rib禁忌の患者、HCV RNAが100

KIU/m1未満の患者に推奨されている。Ribの副作用が出やすい65歳以上の高齢者や貧血、腎障害、糖尿病や高血圧の合併例では、IFN単独療法が選択肢となる。

C型慢性肝炎の治療に使用されるIFNにはIFN- $\alpha$ とIFN- $\beta$ とがある。IFN- $\alpha$ は筋肉注射や皮下注射で使用され、作用時間は長時間であるが、やや強い副作用がある。IFN- $\beta$ は静脈内注射で使用され、作用時間は短いが副作用はIFN- $\alpha$ よりはや少ないと特徴がある。

通常の場合、IFN- $\alpha$ では2~4週間は毎日投与、その後は週3回の投与で、合計20~24週間の治療であり、IFN- $\beta$ では毎日投与で6~8週間の治療となる。平成14年2月からは、投与期間の制限が廃止され、長期投与も可能となっている。

###### (b) IFNの治療効果

###### i IFNの治療効果判定

日本肝臓学会の慢性肝炎の治療ガイドでは、IFNの治療効果の判定法を次のように定めている。

###### (i) ウイルス学的効果判定

IFN治療のウイルス学的効果判定は、治療開始12週間後、治療終了時、及び、治療終了24週後に、HCV RNAをアンプリコア法定性で測定し、EVR(early virological response), ETR(end-of-treatment response), SVR(sustained virological response)を評価する。HCV RNAが陰性化(<100U/m1)したもの、及び、治療前より210g10(100倍)以上低下したものをEVRと評価する。治療終了24週後にHCV RNA陰性であればSVR(著効)と判定する。HCV RNAが陽性であれば無効である。無効

例のうち治療中はHCV RNAが陰性のものを再燃 (relapse), 治療中も陽性のものをNR(無反応: non-response)に分類する。

#### (ii) 生化学的効果判定

IFN治療の生化学的効果は、治療終了時から24週以上ALTが正常なものをSBR(生化学的著効: sustained biochemical response)と判定する。SBRはHCV RNA陰性のCR(完全著効: complete response)と、HCV RNAが陽性のICR(不完全著効: incomplete response)とに分類される。

#### (iii) 組織学的効果判定

IFN治療の組織学的効果は、治療前後でHAI(histological activity index)スコアが2点以上改善、又は、線維化スコアが1点以上改善を有効と評価する。

### ii 臨床での成績

臨床での実際の成績としては、HCV RNAとALTの推移から、

- (i) HCV RNAの陰性化、ALTの正常化が治療終了後も持続するcomplete responder(CR群),
- (ii) 治療中はHCV RNAの陰性化が認められるが、治療終了後はHCV RNAが再び陽性となり、ALTは持続的に正常であるpartial responder(PR群),
- (iii) 治療中はHCV RNAの陰性化、ALTの正常化を認めるが、治療終了後はHCV RNAの再陽性化とALTの再上昇を認めるtransient responder(TR群),
- (iv) 治療によってもHCV RNAの陰性化、ALTの正常化を

#### 認めないnon responder(NR群)

の4群に分類して有効率を検討し、標準的な投与期間6か月の範囲内では、CR群が30~40%, PR群が5~8%, TR群が35~45%, NR群が15~20%というIFN療法の有効率が報告されている。

また、ALTの値に着目して、

- (i) ALTがIFN投与中から正常化を認め、治療終了後も正常域を維持する著効群,
- (ii) 治療中はALTが正常化するが、治療終了後6か月以内に再上昇する再燃群,
- (iii) IFN投与中、投与後のいずれもALTの改善なく異常値が持続する無効群

の3群に分類して治療効果を判定すると、高用量、長期間の投与が肝機能の正常化、HCVの排除に有効であることが明らかとなつたとされている。

長期予後の観察例には、IFNを投与された348例のうち、HCVの完全消失が得られた症例(SR:sustained responder)が134例(38.5%), HCVの完全消失は得られないもののIFN投与後6か月以内にALTが正常化し、1年以上正常値を持続した症例(BR:biochemical responder)が50例(14.4%), 一過性にHCV RNAの陰性化とALTの正常化がみられた症例(TR:transient responder)が108例(31.0%), それ以外の症例(NR:non responder)が56例(16.1%)であり、年間の肝硬変進展率は、NR群では5.7%であったのに対して、TR群では0.6%, BR群では0.3%であり、肝細胞癌伸展率はNR群が4.2%であったのに対

して、TR群では0.46%，BR群ではゼロであったという報告がある。

なお、以上の報告については、IFN療法を完遂できた症例についての報告であるので、母集団にIFN療法を開始したが途中IFN療法から脱落、中止した症例を含めると、有効率は低下することになる。

#### (c) IFNの治療効果を規定する因子

IFNの治療効果を左右する要因としては多くの因子が関与している。

ウイルス側の因子としては、血中ウイルス量、ウイルス遺伝子の多様性、特に、遺伝子型、宿主側の因子としては、年齢、性別、線維化の程度などがあるが、臨床的に重要なのは血中ウイルス量とHCVの遺伝子型である。

遺伝子型では、genotype 2a型(2a/III型)と2b型(2b/IV型)の感染者は、genotype 1b型(1b/II型)の感染者に比べて著効率が有意に高いとされている。しかし、実際の治療においては、genotypeによる効果予測に反した結果が得られることがある。

血中ウイルス量については、治療前の血中HCV RNA量が分岐DNAプローブ法で測定して1.0 Meq/mL以下の症例や、Amplicore-monitor法で測定して100KIU/mL以下の症例では、著効を示す確率が高いとされている。

#### (d) IFNによるALTの正常化

IFN治療の第一義的な目的がHCVの排除にあることはいうまでもない。もっとも、持続的なALTの正常化は、肝線維化の改善、肝細胞癌発生の抑制、肝不全、肝臓病に起因する合併症併発の危険

率の減少と相関しており、前記の長期予後の観察例(丙共B医152)に見られるように、ウイルスの排除が認められなくても、治療終了時点でのALTの正常化や、その後6か月以上持続的にALTの正常化が認められる患者では、肝細胞癌の発生はIFN無効例に比べて有意に抑制されるので、IFN治療によるALTの正常化は、臨床的に肝細胞癌発生の抑制のための治療目標となるとされている。

吉田らは、多施設の共同研究で2890例の症例を解析し、IFNの投与でウイルスの排除が達成できなくともALTが安定化した例では、肝発癌リスクが0.271に低下しており、ウイルスが排除できた症例の肝発癌リスク0.250とほぼ同じ程度であったことを報告しており(丙共B医135, 422)，IFNによってALTの正常化あるいは沈静化が得られた場合には、肝発癌のリスクが低下すると考えられる。

このようなIFNの治療効果に鑑みて、以前は健康保険での投与期間が最長6か月と制限されていたが、平成14年2月からは投与期間の制限が廃止されてIFNの長期投与が可能となった。

#### (e) 肝硬変とIFN治療

肝硬変に対するIFN治療は、肝硬変の進展を抑制し、肝癌の発生や合併症の危険性を減少するという観点から、生化学的な有効性を目指した投与法を行うことが重要であるとされており、現にHCVによる肝硬変に対するIFN療法が肝発癌率を低下させるという報告(丙共B医140)がある。また、肝硬変でIFNが著効を示した場合には、その後の肝癌発生が抑制されるだけでなく、長期の観察で肝の線維化が改善することも示されている。

#### (f) IFN治療の副作用

I FNの投与時には、用量依存性に感冒様症状や血小板減少・白血球減少がみられる。感冒様症状に対しては、解熱剤の投与で軽減を図り、血小板減少や白血球減少に対しては、間歇投与又は減量で対処を図る。

副作用としては、甲状腺機能異常（亢進又は低下）、間質性肺炎（出現頻度0.1%未満）、精神症状（多くは意欲低下、性欲低下、全身倦怠感など）。鬱傾向の患者の場合は自殺の誘引となるので要注意とされる。耐糖能異常（糖尿病。発生頻度は約1%程度）、自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、慢性関節リューマチ、血小板減少性紫斑病、ベーチェット病などが知られる。）、網膜症（眼底出血）、腎障害（腎機能低下を来すことはまれで、多くは蛋白尿の出現であるが、可逆性で経過観察でよい。）、皮膚疾患（皮膚搔痒感、皮疹など）、脱毛などが知られている。

副作用の出現頻度は決して多くはないが、重篤なものもあるので、重篤な副作用を回避しながら治療を行うことが必要であるとされている。近年では副作用に関する知識が向上し、個々の副作用が発現しやすい患者側の素因の解析が進歩してきているので、重篤な副作用の発現が未然に防止されるようになってきている。しかし、投与時の上記感冒様症状及び血小板、白血球減少並びに副作用のために、I FN治療を開始したが中止、脱落する患者も現に存在する。

#### b I FN療法の進歩と難治例に対する抗ウイルス療法

##### (a) 長期投与

I FNの長期投与では、ウイルス量、ウイルス型を問わず、著効率がより高率となる傾向が認められるので、1型や高ウイルス例などのI FN治療抵抗性と考えられる症例では、I FNの長期投与は有用であるとされ、難治例でも、I FNの長期投与でHCVの排除

やALTの安定化が得られることがある。

前記のとおり、保険診療においても、I FNの長期投与が可能となっている。

##### (b) I FNリバウンド療法

前記のとおり、I FNの投与によって完全著効を見る症例（CR群）は30～40%であるが、完全著効を見ない症例でも、ウイルス量が変動を示すことが知られている。そこで、ウイルス量の低下した時点で再びI FNを投与することによって治療効果を高める治療法が試みられた。これがI FNリバウンド療法である。

I FNの初期投与で著効が得られなかつたが、I FN投与終了直後1～2か月後にALTのリバウンドを来し、ALTリバウンド量が多い症例では、その回復期に合わせてI FNの投与を開始すれば、I FNの追加投与によってHCVの排除が期待できるとされていた。

##### (c) I FNの1日2回分割投与法

静注用のI FN-βについて、通常の1回投与の方法と、投与量を半減して1日2回分割投与する方法との比較試験が行われた結果、血清RNAの陰性化率が2回分割投与群の方が有意に高いと報告されていた。

##### (d) I FN・Rib（インターフェロン・リバビリン）併用療法

I FN・Rib併用療法は、広域な抗ウイルス効果を有する抗ウイルス剤であるリバビリンをI FNと併用する治療法である。1998年（平成10年）に、海外の多施設二重盲検無作為割付法によるI FN単独療法と、RibとI FNの併用療法との比較試験を行った結果、併用療法が単独療法に比べて有意に効果があったことが報告された。この大規模な臨床試験では、Rib併用群はI FN单

独投与群に比べて、投与終了後24週間の時点での血清トランスマニーナーゼ(ALT)が持続して正常であるもの、同じく投与終了後24週間の時点で血清HCV RNAが持続陰性化しているものが、いずれも約20%高率に見られている。また、我が国に多いgenotype 1の症例に限ってR ib併用群とIFN単独投与群とで血清HCV RNAが陰性であったものを比較すると、24週投与で単独投与群で2%，併用群で16%，48週投与では単独投与群で7%，併用群で28%と、R ib併用群が有意に高率となっている(丙共B医159)。

我が国においてもIFN抵抗性とされているHCV genotype 1bで高ウイルス量のC型慢性肝炎患者を対象とする治療が行われ、多施設二重盲検無作為割付法で統計学的に有意の差(併用群の完全著効率約20%に対して、単独群は2%)が認められ、これまで手も足も出なかったgenotype 1bかつ高ウイルス量のC型肝炎に新たな治療法が加わったと評価された。このR ib併用療法は平成13年12月から健康保険の適用が認められている。

IFNとR ibの併用療法の実地臨床での成績としては、前記の治験のほか、虎の門病院の瀬崎らが、同病院における高ウイルス量患者の初回治療例48例に対するIFNとR ib併用療法の成績を、完全著効率はIFN・R ib併用群で40%であったと報告(丙共B医415)している。

IFN・R ib併用療法の副作用としては、IFNによる副作用のほか、リバビリンによる重要な副作用として溶血性貧血と催奇形性がある。

#### (e) Peg IFN(ペグ・インターフェロン)療法

Peg IFNとは、IFNにポリエチレンギリコールを共有結合

させることにより、IFNの血中半減期を延長させ、徐放的な吸収を図り、投与回数を減少させることに成功した製剤である。Peg IFNにはIFN- $\alpha$ 2a由来のPeg IFN- $\alpha$ 2aとIFN- $\alpha$ 2b由来のPeg IFN- $\alpha$ 2bの2剤があり、前者は血中半減期が長く、後者は抗ウイルス活性が強いという特徴を有している。

Peg IFNの治療効果については、初回治療のC型慢性肝炎患者531例を対象とした従来型のIFN(IFN- $\alpha$ 2a)とPeg IFN(Peg IFN- $\alpha$ 2a)の大規模な比較試験があり、ともに48週の投与で、投与終了後24週の時点での血清HCV RNA陰性化率は、従来型IFN群で19%，Peg IFN群で39%とPeg IFN群が有意に高率という結果が得られた(丙共B医421)。また、genotype 1型で高ウイルス量の症例でも、Peg IFN群の著効率は高く、Peg IFNは有望な治療薬と評価されていた(丙共B医147)。

#### (f) Peg IFN・R ib(ペグインターフェロン・リバビリン)併用療法

Peg IFN・R ib併用療法については、Mannsら(丙共B医423)は、1530例のC型慢性肝炎患者を対象として検討した結果、Peg IFN- $\alpha$ 2bの1.5 $\mu$ g/kgを週1回皮下注射とR ibを1日800mg内服による48週の治療群では、全症例の54%，genotype 1bで42%，genotype 2/3で82%のSVR(ウイルス排除率)が得られたことを、また、Friedら(丙共B医420)は、1121例のC型慢性肝炎患者を対象として、Peg IFN- $\alpha$ 2aの180 $\mu$ gの週1回の皮下注射とR ibを1日1200mg内服の併用による48週の治療で56%，genotype 1で46%，genotype 2/3で76%のSVRが得られたことを

報告している。

Peg IFN・Ribの併用療法によるウイルス排除率を調べた報告では、48週間投与で、従来型IFN・Ribの併用によるHCV RNA陰性化率が52%であったのに対して、Peg IFN・Ribの併用では69%と有意に高率であり、また、難治性といわれているgenotype 1で高ウイルス量の症例でも、Peg IFN・Rib併用療法が有効であるとされている（丙共B医163）。

我が国においても、genotype 1bで高ウイルス量（HCV RNAがアンプリコアオリジナル法で100KIU/mL以上）の506症例を対象とした多施設共同二重盲検試験が実施され、IFN-α2bとRib併用48週投与群では252例中112例（44.8%）、Peg IFN-α2bとRib併用48週投与群では254例中121例（47.6%）にSVR（治療終了24週後にHCV RNA陰性、著効）が得られている。

この治験例において、初回治療例ではなく、前回のIFN単独療法で血清HCV RNAがいったん陰性化した後再びHCV RNAが陽性となった再燃例についての完全著効率をみると、PEG・Rib群は91例中57例（62.6%）、IFN・Rib群では82例中42例（51.2%）の治療効果が得られている。

これらの成績を踏まえて、平成14年12月からPeg IFN-α2b・Rib併用の48週投与が健康保険で適用が認められた。現在では、我が国においても、Peg IFN・Rib併用療法が第1選択の治療法となっている（甲D10）。

なお、Peg IFN-α2aとRibの併用療法についても、現在、保険適応取得のための治験が進められている。その第Ⅲ相で行われたgenotype 1b・高ウイルス量を対象にしたPeg IFN-

α2a単独療法との比較試験の結果によると、Peg IFN-α2a・Rib併用療法のSVR（治療終了24週後にHCV RNA陰性、著効）は59%で、ウイルス量別にみると、ウイルス量500KIU/mL以上850KIU/mL未満の患者で66%，850KIU/mL以上で56%の著効率が報告（丙共B医419）されている。

#### (g) 新しい治療薬の開発状況

IFNの血中半減期をPeg IFNより更に延長させる試みとして、IFNにアルブミンを結合させた薬剤Albuferonの臨床試験が行われているほか、注射剤に代わる経口製剤ANA971の臨床試験も始まっている。また、Ribの副作用である溶血性貧血が生じない製剤として、RibのL-isomerであるLevorvirinの臨床試験も開始されている。

これらの薬剤に加えて、新しいメカニズムの抗ウイルス薬（プロテアーゼアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤など）が現在開発中である。

(2) 血清肝炎、輸血後肝炎、非A非B型肝炎及びC型肝炎の知見とその変遷  
後掲各証拠によれば、血清肝炎、非A非B型肝炎及びC型肝炎の病態及び予後の重篤性等に関する主な出来事（時系列）、文献、研究報告、その内容等は、以下のとおりであることが認められる。

##### ア 主な出来事（時系列）

- 昭和38年（1963年）、厚生省の血清肝炎調査研究班を設けた。
- 昭和39年（1964年）、日本輸血学会血清肝炎調査委員会は、輸血後肝炎診断基準を定めた。
- 昭和39年（1964年）8月、政府は、「献血の推進について」との閣議決定をした。

- 1964年（昭和39年），オーストラリア抗原（現在のHBs抗原）が発見された。
- 1965（昭和40）年，Blumbergらは，オーストラリア抗原と命名した。
- 昭和42年（1967年），第1回犬山シンポジウム（日本肝臓学会慢性肝炎委員会）において，慢性肝炎の形態学的定義を主とした分類が試みられた。
- 1973（昭和48）年，Feinstoneらは，A型肝炎ウイルスを分離・同定した。
- 昭和48年（1973年），輸血用血液について，HBs抗原のスクローニングを行うことが制度化された。
- 昭和49年（1974年），環状二本鎖DNAが発見されB型肝炎ウイルスが発見された。
- 昭和47年（1972年），厚生省の血清肝炎調査研究班は，特定疾患難治性の肝炎調査研究班に名称を変更した。
- 昭和46年（1971年），オーストラリア抗原がHBs抗原であることが判明した。
- 昭和51年（1976年），厚生省の血清肝炎調査研究班は，研究班内に非A非B型肝炎分科会を設けた。
- 1989年（平成元年），米国カイロン社の研究陣が非A非B型肝炎ウイルスの一種の拡散の分離・クローニングに成功し，C型肝炎ウイルスと命名し，また，抗体検出法も確立した。

イ 文献，研究報告等

○ 甲B医11，14

1855年，Lurmanは，グリセリン処置人化痘苗による再種痘接種により，2～8か月の潜伏期をもって被接種者の15%に黄疸の発生を認

め，これが血清肝炎に関する報告の嚆矢とされる。

○ 甲B医10，11

1942（昭和17）年，アメリカ陸軍において黄熱ワクチン注射後，2万8585例の肝炎が爆発的に発生し，そのうち62例が死亡した。本例の原因は，ヒト血清を含む組織培養液の培養より得た黄熱ワクチンによることが明らかにされた。

○ 甲B医10，11

1943年（昭和18年），イギリス厚生保健省は，覚書を発表して，血清に由来する肝炎をhomologous serum hepatitis（同種血清肝炎）と呼び，従来の流行性肝炎と区別すべきであることを提唱した。

○ 北本ら（「肝臓」；1962年・昭和37年，甲B医16）

1945（昭和20）年，Neefeは，肝炎の70%が無黄疸型であると述べている。

○ 市田文弘「内科MOOK No.3 慢性肝炎」；1978年・昭和53年，乙B医39）

・ 昭和22年（1947年）ころから肝生検法が開発され，臨床例について急性肝炎から肝硬変へと進展する症例が存在することが証明できるようになった。

・ 慢性肝炎という疾患が人々の注目を集めようになったのは昭和25年（1950年）ころからであり，それまでは急性肝炎（ほとんどが急性ウイルス肝炎）は特別な治療を行わなくても安静にしているだけで，1か月せいぜい2か月で治ってしまう病気であるとされ，一方では肝硬変と呼ばれる病気は重い慢性肝疾患であって急性肝炎とは関係がないと考えられていた。

・ 昭和30年（1955年）前後から，GOT，GPTなどの血清酵素による肝細胞壊死を反映する診断法が確立されたことにより，急性

肝炎に罹患した症例の中に、慢性炎症が長い間残っている症例があることや、このような症例の中には肝硬変にまで進展する場合もあることが明らかになってきた。

- Barkerほか（「血漿由来製剤によるB型肝炎ウイルスの感染」；1973年・昭和48年，甲B医142）

- ・ 1948年（昭和23年），Janewayは，コーン分画Iの投与43例中10例に同種血清黄疸が発生したと発表した。
- ・ 1957年（昭和32年），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。

- 楠井賢造（「治療」掲載「肝炎の問題を中心として」；1951年・昭和26年，甲B医21）

和歌山医大の楠井は、肝炎について述べた論文の中で以下のことを述べている。

血清肝炎に関しては、輸血，乾燥貯蔵血漿の注射，各種の人血清による予防接種又は注射筒や注射針の不十分な消毒が原因となって黄疸が起ることがある経験されるようになり，また，この種起肝炎ウイルスを含有すると思われる血液ないし血液製品を志願者に注射して，黄疸ないし肝炎を起こし得た人体実験も少なくない。多数研究者の成績によると，この起肝炎性ウイルスを含有する人血清を注射してから60～120日後に発病し，流行性肝炎の潜伏期よりもかなり長いといわれる。我が国ではまだ血清肝炎の報告はないようであり，全然存在しないのか，あっても気づかれていないのか，今後の観察によって決定されるであろう。

ウイルス性肝炎の予後は，一般に良好であり，概して2～3週間で治癒するのを常とする。時には再燃したり，これを反復して慢性肝炎に進行する例もある。初めから重篤で電撃性の経過をとつて急性黄色肝萎縮症を起こして死亡する例，亜急性の経過をとつて結局黄色肝萎縮症で死

亡する例，初め軽少なカタル性黄疸のように見えた例が経過中に急に悪化してやはり黄色肝萎縮症を起こして死亡する例もある。それらを併せて死亡率は0.5%以下，大体0.2～0.4%とされている。昭和19年（1944年）の1件の事例を血清肝炎の可能性がある事例として紹介している。

- 甲B医10

昭和27年（1952年），勝沼は，輸血後に発現した黄疸患者の肝生検標本において流行性肝炎のそれに酷似することと指摘した。

- 天野重安ら（「日本臨床」掲載「臨床から剖検へ」；1952年・昭和27年，甲B医137）

京大の天野は，胃癌摘出術後に急性黄色肝萎縮症を起こして死亡後に剖検した症例についての検討の中で，輸血を受けている同症例が，血清黄疸，輸血性肝炎の発病期とちょうど一致しており，組織所見もビールス性肝炎の急性型に似ているとしている。また，市田文弘が，文献では日本にはほとんど輸血性肝炎の報告がないと述べているのに対し，天野は，東京方面にもないとことであるが実際はあるのではないか，スペンダーのリストを作つて内科と外科で輸血後流行性肝炎様の症状を出した患者のスペンダーを比較してみると必要があると述べている。

- 三宅（「内科」掲載「ビールス性肝炎の病理—血清肝炎を中心にして—」；1964年・昭和39年，甲B医12）

1953（昭和28）年，WHOの肝炎専門委員会は，伝染性肝炎をvirus hepatitis A，血清肝炎をvirus hepatitis Bと呼び，前者の病原ウイルスをvirus A又はvirus I.H.，後者の場合をvirus B又はvirus S.H.と呼ぶように決議した。

- 今永一ほか（「治療」掲載「輸血後の黄疸について」；1953年・昭和28年，乙B医40）

名大の今永らは、輸血後に現れる黄疸はこれを一元的なものとしては考えることはできず、色々な原因があり、その中には同類血清肝炎なるものもあるが、輸血による溶血現象がその原因となって現れる一種の溶血性黄疸とも考えられるものが見られる。この黄疸は、輸血の停止と適宜の肝庇護処置によって急速に消褪し、かつ、後に特記すべき程度の肝障害を残さないようであると述べている。

- 楠井賢造（「日本臨床」掲載「血清肝炎について」；1954年・昭和29年、甲B医9）

和歌山医大の楠井は、昭和28年（1953年）11月29日第22回日本内科学会近畿地方会における交見演説で、以下のことを述べている。

- ・ 一般に、プール血漿或いは血清注射よりも全血輸血の方が肝炎発生率は低いといわれている。
- ・ 紫外線照射がウイルスを不活性化するに効果があると認められた時代もあったが、今日多数学者の研究では紫外線照射血漿からの血清肝炎発生率も相当高いので、結論としては多少は効果があるという程度である。
- ・ 血清肝炎が「人体に注入せられた血液ないし各種血液製品、或いは血液成分を含有する製品中にたまたま生存せる起肝炎性ウイルスが、肝臓を障害して惹起せられ」ること、血清肝炎は、「注射材料中にウイルスが生存していさえすれば0.001から0.1cc（英国保健省の覚書）、もっと少なく0.0001から0.00001ccの如き、極めて微量でも十分感染発病せしめ得」ること、プール血漿の使用をやめるか、やむを得なければ、プールの大きさをできるだけ最小にとどめ、一つのプールから採った血漿の注射を受ける人数を制限することも必要であることを指摘している。

・ 血清肝炎に関する報告は、欧米ではかなり多数あるのに反し、従来我が国では数編の記載以外ほとんどなかったが、最近に至り症例報告が幾つか現れてきており、楠井らも、昭和19年以来、血清肝炎と見なすべき症例を18例観察（ただし、17例は昭和27年9月以降約1年間に連続観察）している。

- ・ 一般に、血清肝炎と流行性肝炎とを臨床上鑑別することはほとんど困難とされているが、流行性肝炎ウイルスと血清肝炎ウイルスとではその所在を異にし、流行性肝炎ウイルスは患者の血液、十二指腸液、糞便、尿、咽頭洗浄液中にも証明されるのに対し、血清肝炎ウイルスは患者の血液中だけに存在し、いまだ糞便、鼻汁その他に証明されていない。また、もう一つの大きな相違は潜伏期の長短であり、流行性肝炎では18日から40日、血清肝炎では60から120日とされているが、血清肝炎の潜伏期については、各観察者によって相当の開きがある。
- ・ 結核療養所の患者について、輸血を受けた者と輸血を受けない者とに分けて、黄疸発生率を算出したところ、少数例の対象ではあるが、その間に著明な差（輸血を受けた者で23.81%，受けない者で0.24%）がみられ、これによって、黄疸発生と輸血との間に密接な関係があることは疑う余地がない。
- ・ 今まで楠井らの観察した例は、すべて黄疸を伴った例ばかりであるが、血清肝炎にも流行性肝炎と同様、黄疸を伴わない例もあり得、殊に志願者による人体実験で、肝機能検査を厳密に反復する場合には、無黄疸例の発生率が高く現れてくるという。
- ・ 血清肝炎の治療については、原則として流行性肝炎の治療法と軌を同じくするものであると思われる。楠井らの例は軽症者が多かった関係上、高張ブドウ糖、ビタミンB1, C, Kの注射と、ビタミンB剤

- とメチオニンの配合剤、あるいは塩類下剤の内服で大抵治癒している。
- ・ 血清肝炎の死亡率については、楠井らの観察例では、18例中16例は全治したが、従来の報告では、急性黄色肝萎縮症を起こして死亡した例も少なくないようであり、死亡率の報告の中には相当高率なものもある。一般に死亡率は、注射量が多いほど死亡率は高いようである。また概して、老人の死亡率が高いといわれている。
- 楠井賢造ほか（「治療」掲載「流行性肝炎及び血清肝炎の臨床的観察」；1954年・昭和29年、乙B医41）
- 和歌山医大の楠井らは、和歌山市及びその周辺地区における肝炎の疫学的並びに臨床的観察を行い、昭和27年後半以降血清肝炎と思われる症例17例を経験したことを報告するとともに、肝炎の予後について、予後は一般に良好であるが、僅少例において注意すべきものがあると述べている。
- 市田文弘（「内科MOOK No. 3 慢性肝炎」；1978年・昭和53年、乙B医39）
- 昭和30年（1955年）前後から、GOT, GPTを始めとする血清酵素学的診断法が開発され、肝機能検査法に取り入れられた。
- 中山恒明ほか（「日本医事新報」掲載「保存血輸血に関する2, 3の問題」；1958年・昭和33年、乙B医42）
- 千葉大学の中山らは、外科治療における保存血輸血に関する問題の一つとして、血清肝炎の発生を挙げ、昭和30年6月から昭和32年4月までの期間の保存血輸血を受けた入院患者のうち1000例にアンケートで退院後の黄疸発生の有無を調査し、輸血後肝炎と思われるもの（発黄あり）の発生率は8例（1.85%）であったが、これらの予後について、直接黄疸の経過中に死亡した者はなく、黄疸は消失し一般状態は改善されたと述べている。
- 市田ら（「医学のあゆみ」掲載「本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況」；1960年・昭和35年、甲B医10）
- 海外の報告では、1958（昭和33年）、Siedeが血清肝炎の死亡率に関する複数の文献を精査し、2%から27.5%の死亡率の報告例があることを紹介した。
- 昭和31年（1956年）、国立病院ウイルス病共同研究班がおこなった国立73施設での調査によると、昭和26年（1951年）が1例、昭和27年（1952年）が6例、昭和28年（1953年）が23例、昭和29年（1954年）が66例、昭和30年（1955年）が248例と、わずか5年間で血清肝炎の発生件数が200倍以上に激増した。
- 昭和35年（1960年）、市田らが、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の移行を併せ考えれば、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述べている。
- 市田らは、昭和28年から昭和34年にかけての輸血例738例中、54例が血清肝炎を発症したことを報告している。
- 吉永直胤ほか（「日輸会誌」掲載「輸血後黄疸（いわゆる血清肝炎）の統計観察」；1958年・昭和33年、丙共B医184）
- 熊本大学の吉永らは、日本輸血学会九州支部第7回例会において、血清肝炎の予後について、一般に予後は良好であるといわれているが、自家教室における黄疸例について統計的に行った調査においても最短5日、最長60日間の黄疸の持続をみ、いずれも他に著明な症状を認めず、ただ数例において軽度の全身倦怠感、食思不振、腹部疼痛、肝腫大等を訴えたのみであり、また、全例とも発熱を認めず、これは諸家の発表と全く一致している。血清肝炎の前駆症状として、発熱を訴える患者は少なく、あるいは発熱をみる場合も微熱程度であるということは流行性肝炎

との鑑別診断上重要なことである。我々の症例は、全例とも完全に治癒し、死亡例は一例もなかったと述べている。

- 脇坂ら（「日本内科学会雑誌」48巻；1959年・昭和34年、甲B医22）

脇坂らは、昭和26年（1951年）から昭和33年（1958年）の間に入院した40例（発生率不詳）の血清肝炎患者に関して、40例中2例が急性並びに亜急性の肝萎縮症により死亡したと報告した。

また、同論文中、血清肝炎の発生率について、多くの報告者の成績を総合すると手術時の輸血による発生率は2.8%～13.0%で、その中5%内外の発生率の報告が最も多いと報告している。

脇坂らは、自験例から、血清肝炎の予後は必ずしも良好とはいえないしながら、一般に血清肝炎は流行性肝炎と同様予後は良好とされている、定型的な血清肝炎の経過をたどった症例から急性肝萎縮症を発現した症例は少ないと論じている。

- 小坂ら（「日本の医学の1959年」5巻掲載「流行性肝炎、血清肝炎の臨床」；1959年・昭和34年、甲B医27）

昭和34年（1959年）、小坂らは、SH（記載者注・血清肝炎）の治療後6か月～1年後の症例49例について自覚症状の有無を調査すると、…69.4%に多かれ少なかれ自覚症状を残していた。次にこれらの中33例について、高田、塩化cobalt反応陽性を示すものが42.9%認められ、bromosulphalein試験（BSP）陽性30.3%，肝腫21.2%，脾腫1%で、さらに肝生検を実施し、慢性肝炎と診定したもの12.2%，肝硬変9.1%となり、著しく予後が悪いことを報告する。

- 上野幸久ら（「日本臨床」掲載「血清肝炎について—臨床的ならびに病理学的観察—」；1959年・昭和34年、甲B医17）

自衛隊中央病院の上野らは、第109回内科学会関東地方会において以下の要旨の報告をした。

上野らは、血清肝炎35例に対し、諸肝機能検査及び肝生検を実施し、観察を行ったところ、1例が急性黄色肝萎縮症を呈して死亡したことを報告し、無黄疸例は20例（57.1%）に及び、浜口らの24例中黄疸指数10以下のもの4例（16.7%），黄疸を伴わないもの25例中7例（28%），小坂の187例中無黄疸例28例（20.8%）に比し、無黄疸例の占める割合が著しく高かった。その原因は、従来は主として黄疸例について注目され、無黄疸例は一般に症状軽微かつ一過性であるため看過されやすいためであると思われ、輸血後数か月間患者を注意深く観察し、患者の訴える胃腸症状、倦怠感等を軽視することなく、また肝機能検査を系統的に実施するときは、現在よりもはるかに多くの潜在性肝炎を見いだすことができるはずである。また、自症例では、経過の長いものが大きな率を占めており、全経過が4か月を超えるものが半数以上であり、黄疸発症例でも、黄疸消褪後も長期にわたって何らかの自他覚的所見と肝機能異常を残すものが多く、しかも、黄疸軽度あるいは無黄疸例の方が、むしろ長期にわたる傾向が著しく、いったん治癒したかにみえても再発することが少なくない。遷延化の原因是、流行性肝炎より一般に年齢層の高いことと、原病あるいは手術による衰弱と抵抗力の減退が重要な因子となっているのであろう。

無黄疸性肝炎は、患者数が多いことのほかに、診断がなかなかむずかしく、見逃されやすいこと、一見軽症にみえるが肝障害の強さは必ずしも軽くなく、しかも慢性化率がかなり高く、少数ながら肝硬変症へと進展する。

- 市田文弘ほか（「医学のあゆみ」掲載「本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況」；1960年・昭和35年、甲B医10）

京大の市田らが、血清肝炎の発生状況とその予防対策について述べた論文には、以下の記述がされている。

血清肝炎の発生状況について文献的調査をしたところ、黄疸のみによって血清肝炎の発生率を見ると、2.8～12.3%となるが、無黄疸性肝炎を考慮に入れると、4.5～33.9%の高い発生率を示す。市田らの自験例に加えて岩野、浜口、小坂、上野、布引らの指摘によると、無黄疸性血清肝炎は予想以上に存在することから輸血後一定期間に発現する胃腸症状、倦怠感等の自覚症状を軽視することなく、肝機能検査の系統的実施、肝生検による検索等を実施すれば、現在よりはるかに多くの無黄疸性血清肝炎を発見し得ると考えられ、今までの血清肝炎の発生率は更に高値を示すものと推測される。

血清肝炎の転帰については、死亡率については、黄疸を伴う血清肝炎389例中胆毒症の状態で死亡したもので3.4%の死亡率、その他89例中1例の死亡例の報告、253例中2例の死亡例の報告があり、その他にも電撃性血清肝炎としての症例報告も比較的多くみられる。

慢性化の問題については、小坂は、血清肝炎治癒後6か月～1年の状態を49例について検討し、肝生検法によって慢性肝炎と診定したものは12.2%，肝硬変症へ移行したものは9%と述べ、血清肝炎の予後の著しく悪いことを強調しており、市田らも、長期間観察した血清肝炎54例中13例（24%）の多くの症例は肝炎発症後3か月を経過しても肝機能検査成績の改善なく、一部肝生検法によって慢性肝炎を確認しており、このように血清肝炎の予後は想像より悪く、しかも、無黄疸性血清肝炎による肝硬変への移行を併せ考えれば、血清肝炎の予後については十分な注意の喚起を要すると思われる。

- 小坂淳夫ほか「肝臓」掲載「血清肝炎」；1960年・昭和35年、  
甲B医14)

岡山大学の小坂らは、昭和35年（1960年）、岡山県下18病院における肝炎患者のうち、血清肝炎患者の割合について調査したが、その結果、昭和27年（1952年）が5例で1.4%，昭和28年（1953年）が1例で0.1%，昭和29年（1954年）が9例で1.1%，昭和30年（1955年）が10例で1.1%，昭和31年（1956年）が20例で2.0%，昭和32年（1957年）が25例で3.6%の血清患者が発生し、昭和27年（1952年）から昭和31年（1956年）の5年間でその割合は約2.5倍に増加したことが判明した。また、小坂内科の入院患者に対する調査結果では、同様に、昭和31年（1956年）が0例で0%，昭和32年（1957年）が3例で7.3%，昭和33年（1958年）が9例で13.6%，昭和34年（1959年）が10例で14.7%と4年間で1.5倍の割合となっており、血清肝炎患者数は確実に増加していたと述べている。

また、血清肝炎の予後に関して、以下のことを述べている。

血清肝炎は流行性肝炎と同様比較的の予後は良好で1～2か月後には完全治癒するとの報告も多くあるが、反面、流行性肝炎に比較して予後が極めて悪いという報告も多い。Siedeは、人体実験で得た25例の血清肝炎で、治癒1年後になお13例に肝機能障害を認め、城らは、26%が慢性肝炎に移行したといい、砂田は、臨床症状が去った後相当期間肝機能低下を認めている。また、致命率は輸血ないしプラズマ注射による血清肝炎は流行性肝炎に比して極めて高く、特に高齢者に高率に見るといわれ、我が国でも血清肝炎から急性ないし亜急性肝萎縮症へ転じ肝性昏睡に陥って死亡した報告を多数見受ける。

小坂らは、66例の血清肝炎患者中、肝性昏睡にて1例が死亡していることを報告し、血清肝炎患者退院後約1年経過した12例及び血清肝炎患者臨床治癒1年経過した37例の合計49例についてアンケート式

予後調査を行ったところ、自覚症は、69.4%に何らかの訴えを有し、黄疸は4%，腹水1例、肝腫は20.4%に認められ、これらのうち3名を来院させて肝生検を行ったところ、慢性肝炎と診定されたもの12.2%，肝硬変の像を認めたもの9.1%を示し、著しく予後が悪いと報告した。これらの理由は、血清肝炎の肝組織像の特異性に帰せられるべきもので、単に輸血を受けた際の個体の基礎疾患ないし抵抗の減弱に負うものとのみ考えるわけにはいくまいと述べている。

- 小坂淳夫ほか（「岡山医学会雑誌」掲載「輸血による血清肝炎について」；1960年・昭和35年、甲B医183）

岡山大学の小坂らは、輸血による血清肝炎の発生状況、臨床像、予後、予防について検討した論文において、血清肝炎の予後について以下のことを述べている。

Siedeは人体実験で得た25例について治癒1か月後になお13例に肝機能障害を認めると報告し、また、城は、26%が慢性肝炎に移行したと報告し、砂田は、臨床症状が去っても相当期間肝機能低下を示すと言っているが、他方で、楠井は全く後遺症を残さず治癒したと報告し、また、中山も予後良好と言っている。小坂らは、血清肝炎の治癒退院後1年経過した49例につき予後調査を行ったところ、その69.4%は何らかの訴えを有し、肝腫は20%に認めた。精密検査を行い得た33例では、肝機能障害を42.9%に残し、肝生検により続発性肝硬変の像を認めたもの9.1%であった。小坂らは、血清肝炎の予後は極めて悪いといえると結んでいる。

- 宮地徹（「肝臓」掲載「最近10年間における我が国の原発性肝癌－病理学的研究－」；1960年・昭和35年、甲B医85）

宮地らは、全国46大学の病理学教室及び22病院における肝癌及び肝臓疾患の剖検例を集め、主として形態的な観察を行い、文献的な考

察も加えた論文において、原発性肝癌と肝硬変の関係について以下のように述べている。

原発性肝癌に肝硬変が合併する頻度が高いことは洋の東西を問わず等しく認められており、今日までのところ非腫瘍性疾患が悪性腫瘍とこれほど深い関係を持っているものはないといえる。宮地らがまとめた症例について肝癌と肝硬変の関係を調べると、すべての肝癌のうち40.4%は肝硬変を合併し、すべての肝硬変のうち29.7%は肝癌を合併していた。以上に挙げた肝硬変と肝癌の関係についていえることは、我が国の肝癌の肝硬変を合併する頻度は欧米ほど高くないということ、逆に肝硬変が肝癌を合併する割合はかなり高いといえる。このことから、我が国の肝癌は肝硬変と密接な関係があるが、肝硬変と無関係な肝癌も多いといえよう。

- 「内科書」下巻（改訂第31版；1961年・昭和36年、甲B医184）

内科書下巻には、肝硬変について、肝硬変症は肝疾患の中核となるもので、種々の肝障害の終末像であると記述されている。また、肝硬変の成因は多様であり、現在なお未知の成因もあり得る状態で、形態学的にも疫学的にも種々の段階のものを含み、肝硬変は極めて種類が多いが、形態学的及び成因的特徴を知り全貌をつかんでいれば、診断も治療も適正に行われるべし、肝硬変は前硬変性の諸種肝障害から肝機能不全性肝硬変又は肝癌にまで流れる1つのベルトの上に乗って変化することを理解して肝硬変を考えるべきであろうと記述されている。さらに、同書には、肝硬変の原因については、ウイルス性肝炎後も萎縮性肝硬変が招かれ、殊に潜在性肝障害からも移行し得、我が国ではウイルス肝炎によるものが多いといわれると記述されており、肝硬変の症候、経過については、一時良好なことがあっても不帰の転帰をとることが多くしばしば

他の偶発疾患の下に斃れるか、全身衰弱によって死亡し、最も危険なのは食道静脈瘤からの出血で大量出血のために死亡する率も高く、他の多くは、肝性昏睡によって斃れるが、肝硬変の基礎の上にヘパトーム（肝癌）が合併してそのために死亡することも多いが、近年比較的予後の良好な場合も多くなりつつあると記述されている。

- 上野幸久ら（「肝臓」掲載「ビールス性肝炎の長期予後」；1961年・昭和36年、丙共B医179）

自衛隊中央病院内科の上野らは、ウイルス性肝炎259例中慢性症に移行した47例につき、慢性化の原因となり得る因子を検討した報告の中で、ウイルス性肝炎259例中、治癒したものが206例（79.5%）、慢性肝炎に移行したものは肝炎後過ビリルビン血症を含めて32例（12.3%）で組織学的に確実に慢性肝炎と診断し得たものは20例（7.7%）、肝硬変症への移行10例（3.8%）、脂肪肝を残すもの6例（2.3%）で、慢性肝炎、肝硬変症、脂肪肝に移行したものは流行性肝炎29例（17.4%）、血清肝炎18例（19.7%）計47例平均18.1%であると報告している。

上野らは、72例の血清肝炎の治癒率を78.1%と報告している。

上野らは、第1回発病時諸肝機能正常化までほとんど完全に治療を行い自他覚的に治癒したと考えられたにもかかわらず、その後再燃を繰り返し、組織学的には慢性肝炎と考えられる症例があり、慢性化の原因は明らかではないが、初回治療を徹底しても再発、慢性化をみるとあると述べている。

- 高橋忠雄ほか（「肝臓」掲載「ビールス性肝炎の予後調査、特に慢性化に関する臨床的考察」；1961年・昭和36年、丙共B医180）

慈恵医大の高橋らは、ウイルス性肝炎の予後に関する論文の中で、急性肝炎の予後はかつて考えられたほど良好とはい難く、かなりの率にお

いて、慢性化が認められ、さらに、肝硬変に移行する例の少なくないことが注目されていると述べた上で、自教室が9年間に経験した245例の肝炎患者の予後について、急性期において治癒したもの74.3%，激症肝炎により死亡したもの3.7%，慢性肝疾患に移行したもの17.9%（うち前硬変状態4.9%，肝硬変化例1.2%），その他4.1%と述べている。

- 清藤一郎（「岡山医学会雑誌」掲載「Virus性肝炎の慢性化に関する臨床的並びに病理組織学的研究」；1961年・昭和36年、丙共B医181）

岡山大学の清藤は、ウイルス性肝炎の慢性化に関する論文において、以下のとおり述べている。

- ・ かつてはウイルス性肝炎の予後は良好であると一般に考えられていたが、近年本疾患の予後が必ずしも良くないことは諸家の注目するところであり、急性肝炎から慢性肝炎、肝硬変への移行の問題、再発の問題、また、頑固な愁訴の続く肝炎後遺症候群の問題等々その問題点は多いと述べた上、急性肝炎から慢性への移行頻度の検討において、諸家の報告は多く15～25%を挙げ、岡山大学の小坂の成績でも6.3～25.4%であり、清藤の成績では34.8%を示した。
  - ・ また、肝炎から肝硬変への以降について、既にSherlock, Kunkel&Labby, Baggenstole, 天野らは肝炎からLaennec型肝硬変へ移行することを指摘し、他方、Lucke, Rappaportらは否定しているが、清藤の成績では、移行の明確な肯定的結果を得た。
  - ・ Virus性肝炎には種々の合併症が報告され、ひいてはこれらの合併症が予後に及ぼす影響を考慮する必要があるものと考えられる。
- 北本治ら（「肝臓」掲載「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—」；1962年・昭和

37年、甲B医16)

東大の北本らは、第58回日本内科学会総会において以下の要旨の報告をした。

輸血を受けた主として結核患者を対象にS-GOT, S-GPT測定を行い、S-GPT最高値90単位以上のもので、かつ2週間以上50単位以上のものを肝炎として扱うとする調査を行ったところ、輸血を受けた179名中、肝炎発病とみられるものは114名(63.7%)の高率に昇った。輸血量と肝炎発病頻度との間には相関が認められた。給血者8~9人に1人の割合で伝染可能な状態のウイルスキャリアがあると推定されたが、給血者が特殊な集団として固定化し、特に麻薬、覚醒剤などを習慣とする集団に属する者が少なくないことを考慮に入れねばならない。黄疸は、長い間肝炎の主症候とされてきたが、今回の調査では、黄疸発現率は、肝炎発症者中、22.6%であった。

麻薬常用者に肝障害の頻度が高く、それは主に注射による感染の肝炎によると考えられている。

○ 石田二郎ほか(「最新内科学」; 1962年・昭和37年、乙B医43)

1962年発行の「最新内科学」には、以下のとおり述べられている。

- ・ ウィルス性肝炎の経過は一般に良好で、患者の95%は1~3か月の経過をとて完全に回復する。極めて少数のものが急性肝萎縮の病像のもとに電撃様の経過をとり死亡するが、ある者は初め普通の病状であったものが漸次進行して亜急性肝萎縮の病像のもとに死亡する。しかし、これらは全体の0.5%に満たない。全体の5%以下が慢性の経過をとり、その中のあるものは永い経過の後、結局は回復するが、あるものは肝硬変症に移行した後死れる。その他初めから潜行性に経過し、そのまま治癒に赴き結局気づかれずに終始するものと何年かを

経た後肝機能不全に陥って死亡するものがある。

- ・ ピールス性肝炎から本症(門脈性肝硬変)への進展も立証され、極めて重要視されるに至った。すなわち、黄疸その他の臨床症状が軽微なために看過された軽症肝炎から潜行性に本症にまで進展する可能性の大きいことが注目されている。
- ・ 肝硬変の原因としては、アルコール飲料の長期多飲が原因として重要視されており、慢性アルコール中毒者に肝硬変の発症が多いことが指摘されていた。また、肝臓を障害する各種の化学物質や毒物に長期間曝露することも肝硬変の原因とされていた。
- ・ 肝癌(原発性肝臓癌)の原因としては、東洋諸国に多いことから、寄生虫感染や食飮性欠陥等が指摘され、肝硬変との密接な関係も知られていたが、その原因は明らかではないとされていた。
- ・ ウィルス肝炎の予後について、全体の5%以下が慢性の経過をとり、その中のあるものは永い経過の後、結局は回復するが、あるものは肝硬変症に移行したのち死れる、急性ピールス性肝炎の予後は一般に良好で、死亡率は1%以下であり、少数のものが電撃性肝炎で死れるか、又は慢性化する、血清肝炎(B型)の方が伝染性肝炎(A型)よりもいくらか不良であるといわれているが、これは輸血を必要としたほどの重大疾患が根底にあったことがその後の状態に影響を及ぼしているためであるかも知れない、肝炎罹患前の栄養状態、アルコール中毒が予後を不良にすることも否めない、また、罹患後の安静が厳守されない場合や不適当な食餌も予後を不良にする。

○ Cronbergら(「ORIGINAL ARTICLES」掲載「フィブリノゲンにより感染する肝炎」; 1963年・昭和38年、甲B医146)

1963年(昭和38年)、Cronbergらは、フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症が15例に見られ、うち6例は輸血等の併用がなかったこ

と、輸血等の併用例についても、フィブリノゲン製剤が感染源になっている可能性が高いことを指摘し、フィブリノゲン製剤の使用を制限すべきであると述べた。

- 上野ら（「日本醫事新報」No. 2049；1963年・昭和38年，甲B医28）

昭和38年（1963年），上野幸久らは，血清肝炎の発生率が30%以上というように高く，しかもそのうちの30%が慢性肝炎となってなかなか癒らず，長い期間にわたって入院あるいは通院を必要とし，勤務，生活に制限を受けるということ，少數ではあるがなかには劇症肝炎の型をとて死亡したり，肝硬変症へ発展したりするということは実際に臨床医学的，公衆医学的に重要な問題であるのみならず，社会的にも大きな影響のあるものであると述べた。

- 上野幸久ほか（「肝臓」掲載「血清肝炎—特に発生率，転帰と予防対策についてー」；1963年・昭和38年，甲B医18，丙共B医182）

上野らは，上記論文にて，以下の要旨の報告をしている。

・ 自衛隊中央病院胸部外科及び三宿病院循環器科における血清肝炎発生率は，前者で昭和37年8月までに手術を受けたもの239例中，確診68例（28.7%），後者で心臓外科手術を受けたもの37例中，確診12例（32.4%）で，軽度の肝機能障害を示し肝炎の疑いがあるが生検にて確診し得なかつた例を含めると肺外科では63.9%，心臓外科では59.4%であった。急性期を観察し得た血清肝炎161例中，劇症型の経過をとて4例が死亡し1例肝硬変症へ移行し，他に他院で血清肝炎の急性期を過ごした血清肝炎後の肝硬変症と推定されるもの7例（うち2例死亡）を経験し，当院における肝硬変症40例中血清肝炎由來のものが20%という率となった。血清肝

炎の慢性化率については，30.2%であり，流行性肝炎の慢性化率より高い。供血者と保存血について行ったGOT，GPTを中心とする肝機能検査では，これらに異常の多いことが確認され，また，GOT，GPTの高い血液を輸血した2例では2例とも血清肝炎を発病した。これらのことから，血清肝炎の予防には，これらの異常供血者を除外することが現在採り得るほとんど唯一の手段であり，著者らはこの線に沿って血清肝炎の発生を減少させるよう試みている。

- ・ 血清肝炎（あるいは輸血後肝炎）は近年ますます増加の傾向がみられ，諸家の関心も漸次たかまり，相次いで本症に関する報告がなされている。
- ・ 肝硬変症の成因として，血清肝炎を含めビールス性肝炎は最も有力なものである。
- ・ 本論文においては自験例に基づき血清肝炎の発生率と転帰を中心としてその実態について述べ，これが対策の重要性を強調し，（原文のまま）我々が予防のためにとり始めた手段について報告したい。
- ・ 実数も確かに増加しており，我々の病院においても最近では新患の入院数が流行性肝炎と血清肝炎とでほぼ等しいか，むしろ血清肝炎の方が多くなってきており傾向がみられ，社会的にも重大な問題と考えられる。
- ・ 先に著者らは本症の慢性化率が一般に考えられているより高く，また無黄疸のものがかえって遷延化の傾向が強いことを指摘した。
- ・ 死亡例の報告も漸次増加しつつあり，…死亡率は著者らの2.5%とほぼ等しい。また急性期に死亡を免れても，肝硬変症に移行して数年後に死亡することも少なくなく，著者らの死亡例は十二指腸潰瘍，子宮筋腫，肺結核といった良性の疾患の手術時の輸血によるものであり，結果的には手術を行うことにより輸血という操作を介して間接に

患者の寿命を短縮したことになり誠に不幸なできごとといわねばならない。

- ・ 本症の発症率が高く、このように予後が必ずしも良くなく、長期にわたって入院ないし通院し、かつ、勤務制限を要するものの多い事実は社会的に重要な問題であり、また、医師にとっては患者側より手術の拒否ということさえ招きかねない実情である。したがって、これの予防対策の重要性が痛感されるが、今まで試みられた各種の予防的措置はおむね有効ではない。
- ・ 血清肝炎の予防が医学的、社会的に大きな問題である。

○ 織田敏次ほか（「週刊医学界新聞」掲載「鼎談 肝臓病学の新しいストラテジー」；1998年・平成10年、乙B医38）

昭和38年（1963年）ころ、浜名湖でアサリ、カキ中毒事件が起つた。剖検した肝組織は真っ黄色ながらリンパ球の浸潤は全くなく、ウイルス起因は否定された。その原因について、辰野高司が中毒因子エリスロスカインを発見し、中毒性肝障害であるとされた。

織田は、犬山シンポジウム当時は、ウイルスによって慢性化するということは考えられませんでしたと述べている。

○ 矢野右人ほか（「臨床と研究」掲載「輸血後肝炎」；1979年・昭和54年、乙B医126），片山透（「日本輸血学会雑誌」掲載「輸血後非A非B型肝炎の診断基準」；1985年・昭和60年、乙B医127）

昭和38年（1963年）、日本輸血学会血清肝炎調査委員会は、輸血後肝炎診断基準を定めた。

もっとも、本基準は、輸血より肝炎発症までの潜伏期を定めておらず、また、トランスマニナーゼによる判定をGOTあるいはGPTとしており心臓手術後のGOTの上昇などその他の術後肝障害、薬剤性肝障害、

また、技術上のミスなどが入り込んでしまうという問題があった。

○ 乙B医126

矢野らは、我が国では、昭和39年（1963年）日本輸血学会血清肝炎調査委員会で診断基準が定められたが、本基準では輸血より肝炎発症までの潜伏期が定められていないこと、Transaminaseによる判定がGOT又はGPTとすることに問題がある。図1に示す症例でみられるように開心術直後のGOT上昇は通常みられ、明らかにウイルス性肝炎と異なる症例が混入する危険性がある、これらの点を考慮し、昭和41年（1965年）血清肝炎共同研究班（吉利班）により血清肝炎診断基準（表1）が定められ研究が遂行されたと述べている。

また、矢野らは、経時的肝生検を施行した13例より肝生検組織面よりみた予後では、慢性肝炎活動型を経過する症例でも長期間観察を行うと大多数のものはchronic persistent hepatitisあるいは慢性肝炎非活動型へと移行し、B型慢性肝炎のように活動性が経過とともに強くなり肝硬変症へ移行する症例はみられなかった…。これらのことより輸血後非A非B型肝炎の長期予後は一般に良好と思われると述べている。

○ 乙B医127

片山は、日本輸血学会血清肝炎調査委員会を組織して、昭和38年（1963年）に輸血後肝炎診断基準を発表した（表2），島田信勝名誉会員を始め、村上省三学会長や当学会の長老級の方々がこれに参画された、この診断基準は、S-GOTかS-GPTのいずれか一方でもが100KUを超えたたら肝炎と診断するという極めて簡単なもので、輸血後肝炎の疫学調査に臨床部門の参画を広く呼びかけるねらいがあったものと思う、しかしこれでは、たとえば心臓手術後のS-GOTの上昇とか、その他の術後肝障害、薬剤性肝障害、また技術上のミスなど入りこんでしまうという指摘が出た。その後、血清肝炎の診断並びに予防に関する研

究班が作られ、吉利和班長の下に、昭和40年（1965年）に血清肝炎判定規準が設定されたと述べている。

- 内藤良一（日本産科婦人科学会雑誌3頁、「乾燥人血漿についての私のお詫び」；1968年・昭和38年、甲B医138）

ミドリ十字社の代表者であった内藤良一は、「乾燥人血漿についての私のお詫び」において、1948年（昭和23年）ころ、アメリカのBlanchardが、血漿を凍結乾燥する前に薄膜流下状態で紫外線照射をすることを提案し（略）、当時は、この手段は血漿の肝炎virusを不活化するために完全であると信じられていましたが、間もなくその効果について疑問が発生し、更に1958年（昭和34年）に至ってStrumiaから、『殆ど無効』という判決が下されるに至りましたと述べ、「私の罪業と申しますのは」、「日本における乾燥血漿の製造を開発したこと、その結果多くの患者さんをこの乾燥血漿によって肝炎に罹らせたことがあります。」と述べている。

- PHYSICIANS DESK REFERENCE（1963年・昭和38年、甲B医101）

紫外線照射処理を行ったフィブリノゲン製剤について、肝炎ウイルスの存在は確定的な弊害であり、同製剤の使用を控えるべきであることを警告した。

- 奥村英正ほか（「日本臨床」掲載「ウイルス肝炎慢性化の要因と対策—臨床的立場よりー」；1963年・昭和38年、乙B医124）

日本医大の奥村らは、ウイルス肝炎の慢性化についての論文中で以下のことを述べている。

- ・ ウィルス肝炎は、臨床的に、あるいは肝機能検査の上から、病変の長引く症例のあることは以前から問題となっていました、その頻度は人によりかなり異なるが、これは病原体の毒力などの他に、どういうもの

を慢性肝炎とするかの差異によって異なると考えられる。慢性肝炎ないしは肝硬変に移行するのは、全体の0.6～12%とされている。ウイルス肝炎は通常1～2か月で治癒するが、それが遷延するものに対して、これを慢性肝炎と呼ぶことが多かったが、最近、この慢性肝炎という言葉の定義はかなり混乱してきている。このような混乱の原因は、第1に無黄疸型に遷延する例が多く、発病の時期が不明のため、発症からの期間のみでは定義し得なくなること、第2にビールス性肝炎以外の肝炎（中毒やルボイド肝炎等）も含まれていること、第3に肝機能上又は臨床上異常があつても組織学的に変化なく治癒したと思われる状態が存在すること、第4に臨床上や肝機能上慢性肝炎に入れられてしまうDubin-JohnsonやRotor型高ビリルビン血症等の新しい疾患群が発見されたこと等である。

- ・ 一般に血清肝炎は、流行性肝炎に比して重症例が多いといわれているが、この原因の多くは原疾患があり、それにウイルス肝炎が合併するために重症化し、あるいは遷延すると考えられる。
- ・ ウィルス肝炎との術前診断で針生検を行ってみると、既に肝硬変が先行していた症例が経験されているところ、このような例は肝炎が慢性化したものではないが、もし針生検を行わないと、臨床像及び肝機能検査のみからウイルス性肝炎と診断され、何年後の検査で肝硬変を発見され、その原因として、かつてのウイルス肝炎が慢性化して肝硬変になったのだと診断されることになる。今までウイルス肝炎から肝硬変に移行したと報告されている例の中にこのような症例が含まれていると筆者は考えている。
- 高橋忠雄ほか（「日本臨床」掲載「慢性肝炎—とくにPrimär-chronische Hepatitisについて」；1963年・昭和38年、乙B医125）慈恵医大の高橋らは、以下のとおり述べている。

- 慢性肝炎の定義が諸家により相違しているとした上、従来、米英学派は肝硬変と進展する前段階としてのみ慢性肝炎を理解したようであるが、必ずしも進行しない症例が存在し、慢性肝炎の中には少なくとも臨床的に治癒したと考え得る症例が存在することを強調したいと述べ、劇症型で壊死後性肝硬変を示す症例は極めて少なく、高橋らの教室では全ウイルス肝炎中約1%にすぎなかったことを指摘している。
- 黄疸を示す急性ウイルス肝炎の軽症例から多くの慢性肝炎が発生するが、顕性型よりも障害が軽度と考えられる無黄疸型でも、高い発生頻度を示すことが知られているが、この無黄疸性ウイルス肝炎の診断は難しく、流行期か輸血前後の確実な検査なしには診断することはできないため、特に、他に肝障害を来す原因が考えられない場合に、向肝ウイルスに基づく本疾患を考える従来の説明はあくまでも推定の域を出ない。しかし、現在ウイルスのlife spanは不明であり、ウイルスが体内に長く生存し得るかどうかは分わからない。…この種の報告も直接ウイルスを証明する方法がない今日では、完全にウイルス血症が持続したことを見証したとは思われない。
- 岩田和夫（「内科」14巻掲載「肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題点」；1964年・昭和39年、甲B医11）

岩田（東大教授；細菌学）は、以下のとおり述べている。

ウイルス性病原体がまだ分離されず、特異的血清反応も見出されず、したがって、このウイルス感染症と目されている疾患は、現在、臨床症状の所見に加うるに、肝機能検査と肝組織像の成績とから診断が下される現段階においては、他の普通の感染症を取り扱う場合とは非常に趣きが異なり、これらの問題を研究する上に、絶えざる不安と焦燥の念にかられざるを得ない。急性のウイルス性肝炎において、最も早期にしかも確実に病像を把握し得るのは、血清のトランスアミナーゼを測定し、G

O T, G P T の活性値上昇をすることであると信じられている。さらに最近では… B S P, トランスアミナーゼ活性値のほかに、C C F 反応及び黄疸指数の測定を組み合わせ行うことが、診断的価値を高めることも報告されている。しかし、やはり、隔靴搔痒の感を免れず、そのような測定値が現在有意とされていても、果たして、真にウイルスそのものによる疾患であるかどうかとの不安は常につきまとつのである。本質的な問題が解明されるまでに、その間、これらの疾患をいかに正しく観察し、判断していくか、既成概念にあまりに強く固定されることなしに、実態をじっくり把握しながら、一步一步前進していくほかはあるまい。

- 王子（「肝臓」2巻掲載「肝炎慢性化の防止対策」；1960年・昭和35年、甲B医25）

昭和39年（1964年）当時、慢性肝炎の定義は、おおむね、「急性肝炎罹患後黄疸や肝機能障害が持続し、治療の変遷しているもの、あるいは再発を繰り返しているもの」を指し、「臨床的には3ないし4ヶ月以上肝炎症状ないし肝機能異常が軽快しないかまたは一時的に治癒したかにみえても再び悪化するもの」とされる。

- 「内科」14巻（甲B医15, 213）
- 昭和39年（1964年）、内科系の総合臨床雑誌「内科」14巻1号において、「ビールス性肝炎と輸血」と題する特集が組まれた。
- 吉利和ほか（「内科」14巻掲載「ビールス性肝炎と輸血」；1964年・昭和39年、甲B医19）

昭和39年（1964年）、内科系の総合雑誌「内科」14巻1号紙上において、吉利らによる「ビールス性肝炎と輸血」と題する座談会が行われた（甲B医15）。

司会者である吉利によれば、最近我が国では、特に輸血後の肝炎ということが大きな社会的な問題になってきたように感じられることか

ら、その方面の専門家に、この問題について解説的な話をしてもらい、読者にこの問題に多くの関心を持ってもらいたい、また、これから行われるいろいろな対策に対して積極的に協力してもらうためのPRも兼ねているというのが、この座談会の趣旨であった。

同座談会では、最近の外科手術の進歩及び血液銀行の普及により、輸血後肝炎の発生率はますます高くなっていること、輸血後肝炎には無黄疸性肝炎もかなりあること、輸血後の肝炎は流行性肝炎に比べて慢性になりやすく、中には肝硬変に移行するものがあり、あるいは比較的急激な経過をとて、いわゆる急性あるいは亜急性黄色肝萎縮症のようなもので死亡することなど、血清肝炎の病態、また、供血者殊に職業的売血者の問題、対策としての献血運動の必要性等が話し合われた。

輸血後の肝炎が普通の流行性肝炎に比べて慢性になりやすい、なかには肝硬変に移行するものがある。あるいは比較的急激な経過をとて、いわゆる急性あるいは亜急性黄色肝萎縮症のようなもので死亡するというようなこともあり、医学に携わる者にとってこれは非常に大きな問題だと考えているとの記載がある。

脇坂（京大）の発言（甲B医19；1964年・昭和39年）では、過去10年の40例ほどの血清肝炎患者のうち、5例ほどは、亜急性あるいは急性肝萎縮症で死亡しているとし、輸血後肝炎が慢性化しやすいことを指摘してはいるが、肝硬変については「なかには肝硬変に移行するものがある」と述べている。

- 中尾喜久（「内科」14巻掲載「本邦における血清肝炎の問題点」；1964年・昭和39年、甲B医26）

東大の中尾は、上記「内科」14巻1号に、輸血後肝炎に関し本邦で問題となる2、3の点を指摘する論文を掲載している。

中尾は、一部には極めて急激な経過をとて、数日にして死亡する症

例も経験されているし、また、経過が慢性化して、比較的早い時期から肝硬変に移行する症例も観察されていると述べている。

中尾は、血清肝炎の発生率に關し、BSP、S-GOT、S-GPTの測定での異常所見と肝生検所見を併せて肝炎の診断を下すと胸部外科手術時の供血者の28.7～32.4%に肝炎所見を認めたという上野の報告、さらに、肝機能検査成績が異常で肝炎が疑わしいものを加算すると受血者の63.9から59.4%にも達するという上野らの報告、北本らの報告を紹介し、この発生率は驚異的に高率で、受血者2人に1人は肝炎になることを示しているとし、血清肝炎も急激な、重篤な経過をとて死の転帰をとる症例や、慢性化して肝硬変に移行する症例も少なからず経験される事実に鑑み、輸血の適応を考慮する際に極めて慎重でなければならないと述べている。

また、中尾は、血清肝炎の発生率が報告者によりまちまちである理由は、血清肝炎の診断基準をいかに設定したかであるとし、血清肝炎の病原体と推定されるB型肝炎ウイルス（記載者注：現在のHBVではなく、血清肝炎の原因ウイルスとしての当時の呼称）を臨床的に証明する方法はいまだに確定されておらず、血清肝炎と診断する決定的手段を欠く今日、輸血あるいは血液製剤使用の有無と肝炎所見の有無とから血清肝炎が診断されており、そこに基準の不一致があり、A型肝炎（流行性肝炎）とB型肝炎（血清肝炎）との鑑別も決定的なものは何一つなく、ただ輸血後に、あるいは血液製剤使用後に肝炎像を認めれば、これを血清肝炎と診断するのが現状における一般的傾向である、…要するに、輸血後の肝障害のすべては血清肝炎であるのか？血清肝炎とは別に輸血後肝障害は起こり得るのか？その病像は血清肝炎と区別し得るかどうか？輸血後のS-GOT、S-GPTの増加は直ちにビールス性肝炎を意味するものと解してよいか？肝生検所見で血清肝炎と診断し得る形態学的特徴は

何か?…多量に輸血されて、肝に変化が起こらないであろうか?と述べている。

また、中尾は、血清肝炎の診断を正確なものにすることが現下の問題点の1つであることを指摘している。

- 三宅仁ほか(「内科」14巻掲載「ビールス性肝炎の病理—血清肝炎を中心にしてー」; 1964年・昭和39年, 甲B医12)

東大病理学教室の三宅らは、上記「内科」14巻1号に掲載された論文で、慢性肝炎に関し以下のことを述べている。

慢性肝炎は臨床家から出された概念であり、慢性肝炎に関する臨床的あるいは病理学的立場からの報告は数多く認められるが、その定義が一定せず、諸家が述べているように病理学的にみると独立した疾患ではなく、1つの慢性肝障害症候群といえるように思われる。奥村らは、慢性肝炎の定義の混乱理由として、第1に無黄疸型に遷延する例が多く、発病の時期が不明のため、発症からの期間のみでは定義し得なくなること、第2にビールス性肝炎以外の肝炎(中毒やルボイド肝炎等)も含まれていること、第3に肝機能上又は臨床上異常があっても組織学的に変化なく治癒したと思われる状態が存在すること、第4に臨床上や肝機能上慢性肝炎に入れられてしまうDubin-JohnsonやRotor型高ビリルビン血症等の新しい疾患群が発見されたこと等を挙げている。また、組織学的所見に部位による差異を示すことがあり、針生検のごとく限られた材料からものをいう場合には特に問題が複雑になるよう思う。

- 北本治ら(「内科」14巻掲載「輸血後肝炎の疫学」; 1964年・昭和39年, 甲B医24)

東大の北本らは、上記「内科」14巻1号に掲載された論文で、以下のとおり述べている。

- ・ 血清肝炎の黄疸型、無黄疸、無症状型について、GPT値を発病の

指標として陽性者の一部について肝生検を行って発病頻度を調べたところ、179例中114例(63.7%)に発病が考えられ、このうちの97例観察例中22例(22.6%)が黄疸発現を認めたのみであった。そして、Neefe, Schon, Goldberg, 上野, 織田らの統計、その他黄疸のみをもって血清肝炎の発病とせざるを得なかつた過去の統計及び外国の諸統計とを比べてみると、全輸血後肝炎中の10~50%のみ黄疸型である。

- ・ また、慢性化の頻度について、輸血後肝炎の慢性化に対する基準が統一されていないので報告者の慢性化率には相当の開きがあるとしながらも、一般に輸血後肝炎は流行性肝炎に比して経過は遷延し、慢性化の傾向が強いことが指摘され、その頻度は1~54.4%ともいわれ、肝硬変に移行する比率も10%以上を示している報告者がかなりある。さらに、臨床症状、GOT, GPT値、膠質反応、肝生検像などの所見を想像すると、黄疸型は無黄疸型に比して重症であるといえども、無黄疸型のすべてが軽症であるわけではなく、広範な肝障害がありながらビリルビンの排泄のみが異常を呈さないこともあるとすれば、無黄疸型肝炎の遷延ないしは肝硬変への移行ということは肝硬変の発生頻度に大きな影響を与えてるものと考えられよう。
- ・ 輸血後肝炎の肝硬変への移行率が流行性肝炎のそれより高率であり、無黄疸型肝炎が想像以上に多いこと、及び、これら多数の無黄疸型肝炎からの肝硬変への移行例も確認されていることなどを考慮に入れれば、輸血後肝炎からの肝硬変を介しての死亡率はかなり高率であろうことが想像される。

- 中尾喜久(「内科」14巻掲載「本邦における血清肝炎の問題点」; 1964年・昭和39年, 甲B医69)

中尾は、血清肝炎の正確な発生率を求めるには、当然ながら血清肝炎

の診断を正確なものにしなければならないと述べている。

- 小坂淳夫（「内科」14巻1号掲載「輸血後肝炎の臨床経過」；1964年・昭和39年、甲B医29）

岡山大の小坂は、上記「内科」14巻1号に、保存血の輸血後に発生する肝炎の臨床経過を、その慢性化の問題を含めて述べた論文を掲載している。その中で、長期間にわたる輸血後肝炎の経過観察では、輸血後肝炎は流行性肝炎に比し、さらに予後の面で悪いこと、退院後3～11年経過した患者の予後をアンケート調査並びに生検により検討すると、同年時期に入院した流行性肝炎の慢性化の確実な例が9.6%を占めるのに対し、輸血後肝炎では32.4%を示しており、流行性肝炎の慢性化率では、流行地の調査により得られた慢性化率6.3～25.3%の最も低い率に相当していることからすると、輸血後肝炎はかなり治癒困難な慢性化の傾向の強い疾病と考えざるを得ないと述べている。また、入院期間と予後の検討では、輸血後肝炎は、流行性肝炎に比し、相対的に入院期間が長く、3か月以上の入院例23例のうち7例は未治のまま退院し、予後の判定でも未治に属しており、輸血後肝炎の治癒ははなはだ困難であり治療期間も長期を要求され、しかも未治のまま放置されがちである点に注意を要すると述べている。

- 上野幸久ら（「内科」14巻1号掲載「無黄疸性肝炎」；1964年・昭和39年、甲B医20）

東大の上野らは、上記「内科」14巻1号に、以下の要旨の論文を掲載している。

- ・ 血清肝炎においては、黄疸例よりも無黄疸例の方が多いことは、近時漸く一般にも認められるようになっており、無黄疸例が臨床的に問題になるのは、患者数が多いということのほかに、診断がなかなか難しく見逃されやすいこと、一見軽症に見えるが肝障害の強さは必ずしも

軽くなく、しかも慢性化率がかなり高く、少数ながら肝硬変症へと進展するものもある等によると思われる。

- ・ 血清肝炎は流行性肝炎に比べて経過が蔓延しやすく、また、無黄疸例の方がむしろ慢性化の傾向が強い。
- ・ 無黄疸性肝炎の肝組織像は、黄疸を呈する定型的ウイルス性肝炎の肝組織像とは、肝内胆汁鬱滯黄疸の有無を除いては、本質的に何ら異なるところはない。
- ・ ピールス性肝炎の約2/3は顕性黄疸を呈しないものであることが、既に一般的事実として認められている。

無黄疸性肝炎の症例の中には、全身倦怠等の自覚症状、肝腫、トランスアミナーゼ値の著しい上昇等から急性肝炎であることは明らかであるが、ただ黄疸が明らかでない定型のものと、このように明らかに急性期を持たず、組織所見は急性肝炎の像を呈するにもかかわらず、初めから一見慢性肝炎のような様相を呈し、多くは経過が長引く非定型のものがある。

- ・ 無黄疸性肝炎に対する治療については、無黄疸性肝炎は一般に症状が軽く、その持続期間も短いため、医師も患者もとかくこれを軽視し、安静を怠りがちであるが、これは全く誤りであり、黄疸を欠くものは、当初から経過遷延の傾向を持つものが多いのであるから、早期に正しく診断して、適切な療養指導を行わねばならない。上野らは、原則として、少なくともトランスアミナーゼが80単位あるいはBSP10%（ともに正常値上界の2倍）以下になるまで臥床させるようにしている。無黄疸例の大半を占める非定型例では、肝機能障害があまり著しくなく、なかなか正常化しないため、肝機能検査が正常となるまで入院させ、あるいは就業を差し止めることは实际上不可能であり、またその必要もないから、トランスアミナーゼ等が上記の基準まで好転

その後数回同様の成績であれば一応退院させ外来において経過をみることとしており、その後の定期的なチェックで安定していれば軽勤務に就かせることもある。

- ・ 無黄疸性肝炎の診断に関し、輸血後に現れる肝障害に対して、最近輸血後肝障害、輸血後肝炎といった曖昧な表現をとり、あたかもそれがビールス性肝炎でないものも含んでいるような自信のない報告をしばしば見受けるが、血清肝炎と他の肝障害とはできるだけ区別して取り扱うべきである。上野らが輸血後の肝障害について肝生検を行った経験によれば、臨床症状が乏しい例でも肝生検では立派なウイルス性肝炎の像を示していることがしばしばであり、輸血その他の原因による非特異的反応は一部の学者が強調しているのとは逆に、意外に少ない印象を持っている。
- ・ ウィルス性肝炎は従来極めて治りやすい疾患と考えられ、その大半はだいたい数か月以内に全治するものとされていた。ところが、近年、肝機能検査の進歩と肝生検の普及とによって、ウィルス性肝炎は決してそれほど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くないことが漸次明らかとなってきた。なかでも血清肝炎は流行性肝炎に比べて経過が遷延しやすく、また無黄疸例の方がむしろ慢性化の傾向が強く、特に輸血後かなりの期間ほとんど無症状に経過し、数年後に顕性となったときには既に立派な慢性肝炎あるいは肝硬変症となってしまっているという、いわゆる潜在性進行の例が決してまれでないということである。
- 織田敏次ら（「内科」14巻1号掲載「血清肝炎の予後」；1964年・昭和39年、甲B医23、丙共B医186）

東大の織田らは、上記「内科」14巻1号に掲載された論文で、以下のことを述べている。

- ・ 我が国においても最近は血清肝炎の発生頻度が次第に高まり、その経過は必ずしも楽観を許すものではない。そのような例をしばしば経験するようになり、その対策がどうしても必要な段階に立ち至っている。我々の調査からしても、その発生頻度は意外に高く、予後も流行性肝炎に比べるとむしろ悪いのではないかと心配させる事実が少なくない。
- ・ 血清肝炎の慢性化について、血清肝炎の遠隔予後は流行性肝炎よりも明らかに悪く、しかも発黄例と無黄疸例でほとんど差がない。現在までに諸家により報告されている血清肝炎の慢性化率は24～69%まで広い範囲にある（これは、慢性化症例の取扱い方に原因があると思われる）。上野らも流行性肝炎と血清肝炎の慢性化についてほぼ同様の成績を得ており、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、黄疸の発現しない無黄疸性肝炎でも慢性化例がかなりみられるることは注意を要する。
- ・ 血清肝炎でも流行性肝炎の場合と同様にその劇症例が見られ、急性肝萎縮による死亡例もいくつか報告されている。
- ・ 血清肝炎による肝硬変症については、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症に移行する例が認められる。昭和30年4月以降の東大吉利内科における入院・外来例では、血清肝炎からの肝硬変症発生頻度は9.9%であり、同期間に入院した肝硬変症患者のうち、血清肝炎から移行したものは7.3%であった。無黄疸性肝炎でも慢性化する例が多く、また、このうちに肝硬変症にまで進展する例があることは注目される。
- ・ 血清肝炎に原因する肝硬変症の、肝硬変症までの移行の期間は比較的短く3年以内に多くは肝硬変症になっており、発病後長い期間慢性肝炎として経過しているものの転帰については今後十分に検討されね

ばならず、永い期間慢性肝炎として経過後完全に治癒するのか、又はいわゆる反復性肝炎として肝硬変症になることなく経過するのか、あるいは経過の途中で急性増悪を起こして壊死後性肝硬変症になるのか色々の場合が考えられこれらの予後を占う資料が現在のところ非常に少なく、この点については十分なフォローアップが必要であり、今後の研究に待たねばならないことはいうまでもない。

- 上田英雄ほか（「内科」14巻1号掲載「血清肝炎の治療」；1964年・昭和39年、甲B医20）

東大内科の上田らは、上記「内科」14巻1号に掲載された論文で、ウイルス性肝炎の肝炎ウイルスに対する特殊療法はいまだ発見されず、その療法は単に対症ないし補助的療法にとどまっている現状であるとしているが、治療の意義について、一般にウイルス性肝炎には自然治癒の傾向があり、合併症さえなければ早期に十分な治療を行うことによって完全な治癒が期待できるが、ときとして電撃的経過をたどり、あるいは合併症によって不幸の転帰を来すこともあり、他方で、初期に十分な治療が行われず、慢性化ひいては肝硬変症へ進展する例もまれではなく、病初期における完全な治療が重視されると述べている。

- 岩田和夫（「内科」掲載「肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題点」；1964年・昭和39年、甲B医11）

岩田（東大教授；細菌学）は、ウイルス性病原体がまだ分離されず、特異的血清反応も見出されず、したがって、このウイルス感染症と目されている疾患は、現在、臨床症状の所見に加うるに、肝機能検査と肝組織像の成績とから診断が下される現段階においては、他の普通の感染症を取り扱う場合とは非常に趣きが異なり、これらの問題を研究する上に、たえざる不安と焦燥の念にかられざるを得ない。急性のウイルス性肝炎において、最も早期にしかも確実に病像を把握し得るのは、血清のト

ンスアミナーゼを測定し、GOT, GPTの活性値上昇をすることであると信じられている。さらに、最近では…BSP、トランスマニナーゼ活性値のほかに、CCF反応及び黄疸指数の測定を組み合わせ行なうことが、診断的価値を高めることも報告されている。しかし、やはり、隔靴搔痒の感を免れず、そのような測定値が現在有意とされていても、はたして、真にウイルスそのものによる疾患であるかどうかとの不安は常につきまとうのである。本質的な問題が解明されるまでに、その間、これらの疾患をいかに正しく観察し、判断していくか、既成概念にあまりに強く固定されることなしに、実態をじっくり把握しながら、一步一歩前進していくほかはあるまいと述べている。

- 市川洋一ほか（「日本医事新報」掲載「国際輸血学会から」；1964年・昭和39年、甲B医147）

昭和39年（1964年）9月に開催された第10回国際輸血学会には、村上省三、国立予防衛生研究所の市川洋一ほか12名が参加し、その結果を同年11月の「日本医事新報」に発表した。その中には、フィブリノゲン製剤投与後6か月生存した症例につき黄疸発生が見られたとの報告がニューヨークのPresbyterian Med. Centerからあったと紹介されている。

本論文で、市川洋一は、昭和38年（1963年）12月に行われたWHOの肝炎専門委員会の報告を紹介する中で、血清肝炎の感染率は全血の輸血よりも混合血漿の方が高く、フィブリノゲン製剤は混合血漿よりも更に高いこと、フィブリノゲンは製剤の特質から見ても血清肝炎の感染源となる機会が多く、血清肝炎感染の面から重視しなければならないと指摘した。

そこでは、血清肝炎（S・H）と流行性肝炎（I・H）の感染源に関して「輸血及び滅菌されていない各種血液製剤の輸注」があること、感

染率について「全血液では0.09～4.1%，通常は1%以下」であること、或る地域では、有料供血者からの血液が、予血或は献血者からの血液からよりも肝炎発生の多いこと、無処置の混合血漿は混合数量にも左右されるが、0.12～12.2%と全血よりもはるかに高い発病率を示すこと、フィブリノーゲン及び抗血友病性グロブリンは製剤の特質からいっても、混合血漿より感染源の潜在機会は多く、17%という報告があること、血液に伝染源のあるS・Hに対しては、まず供血者の選択が肝要であること、混合人血漿の使用は出来るだけさけるべきであること、フィブリノーゲン、抗血友病性グロブリン、トロンビンは血清肝炎感染という面からは重視せねばならないことなどが指摘されている。

○ 甲B医188、乙B医1、乙B医36

1965（昭和40）年、Blumbergらは、オーストラリア原住民の血清が、頻回の輸血を受けた血友病の患者の血清との間に免疫沈降反応を起こすことを見いだし、後にオーストラリア原住民の血清中には抗原が、血友病患者の血清中には抗体が含まれていたことが明らかにされ、この抗原はオーストラリア抗原と命名された。

Blumbergはオーストラリア抗原が白血病のウイルス又はそれに関連する抗原ではないかと考え、JAMA（米国医師会雑誌）に”A new antigen in leukemia sera”という論文を発表した。

○ 上野幸久（「血清肝炎」；1965年・昭和40年、甲B医185）

上野は、昭和40年、「血清肝炎」と題する著書を出版しており、次のとおり述べている。

・ 血清肝炎は、我が国において、ここ2～3年のうちに著しく増加し、医学的にも社会的にも大きな問題となっている。最近における新患の数では血清肝炎が流行性肝炎をしのいでいる。血清肝炎は、罹病者数

が多い（発生率が高い）ばかりでなく、重症死亡例が散発し、慢性化の頻度が高く、肝硬変症へも移行するものも少なくないが、いまだ特効薬的なものがない等の理由から実施医学的に問題となる。

- ・ 血清肝炎の存在が知られてから既に15年以上経ており、その間、数多くの実験的及び臨床的研究が積み重ねられ、その全貌はほぼ明らかにされたといってよい。現在では本症は…よく知られた疾患の一つとなっている。
  - ・ われわれは今まで度々、血清肝炎について報告し、わが国における本症の発生率が高く、かつ慢性化の傾向が強いことを指摘し、これが対策の重要性を強調してきた。
  - ・ 血清肝炎について、病原体としては肝炎ビールスBといわれているが、分離同定は成功しておらず、詳しい性状は分かっていない、肝炎ビールスAの非経口感染によるものも臨床的、臨床検査的及び形態学的にはほぼ同様の所見を呈し、肝炎ビールスAとBとの本質的差違も明らかでない、ここではAであれBであれ、肝炎ビールスの非経口的感染によると考えられる肝炎を血清肝炎として取り扱うこととする、肝炎ビールスは流行性肝炎を起こす肝炎ビールスAと、血清肝炎を起こす肝炎ビールスBとがあるとされているが、このほかにも、いくつかのビールスが肝炎を起こすかも知れないと推測されていると述べている。
  - ・ 血清肝炎の慢性肝炎の予後について
- 血清肝炎の大半は発病してから2～3か月のうちに治まり、3か月経っても治らないもののうちなお一部のものは6か月までには治っていくが、6か月経っても治らないものは、通常経過が非常に長くなる。慢性化の率を出す場合、発症後3か月で線を引くと6か月で線を引いた場合よりも多少高率となるのは当然であり、いろいろな報告を比べ

る場合もその点に注意を要する。上野が急性期を観察した 139 例中、3か月以上にわたって肝機能検査の異常を示したものは 42 例 (30.2%) で、他の報告者の慢性化率と比べると、一般に上野らの慢性化率よりも高い数字が報告されている。

血清肝炎から肝硬変症に移行する頻度については、小坂らは 49 例中 4 例 (8.2%), 北本らは 42 例中 1 例 (2.4%), 織田らは 61 例中 6 例 (9.9%) という数字を挙げているところ、上野の経験では、急性期からフォローアップできた 139 例からはわずか 1 例 (0.7%) にすぎず、実際の頻度は 2~3% 程度と推定している。この頻度は決して高くはないが、血清肝炎に罹患する症例数が多いため、絶対数としてはかなりの数に上るはずである。血清肝炎のうちの数% が肝硬変症にまで進むということ、一見軽症に見える無黄疸例も肝硬変症になり得ること、肝硬変症のうち 10% 前後は血清肝炎に由来すること、しかも、血清肝炎から比較的短期間に肝硬変症となることがある等は、肝硬変症の病因を論ずる上に重要な事実である。

- 矢野右人ほか（「臨床と研究」掲載「輸血後肝炎」；1979年・昭和 54 年、乙 B 医 126），片山透（「日本輸血学会雑誌」掲載「輸血後非 A 非 B 型肝炎の診断基準」；1985 年・昭和 60 年、乙 B 医 127）

昭和 40 年（1965 年）、血清肝炎共同研究班（吉利和班）が血清肝炎診断基準を定めた。本基準は、潜伏期を 3 週間とし、トランスマニアゼは GPT とし、さらに、疑診と確診の別を置いた。

- 小坂淳夫（「興和医報」掲載「肝炎の慢性化について」；1965 年・昭和 40 年、丙共 B 医 183）

岡山大学の小坂は、以下のことを述べている。

- ・ 一定流行地を限定した流行性肝炎罹患者の 10 年後の予後調査を

自らの成績より眺めると、慢性肝炎 15.7~17.9% であると述べ、また、ウイルス性肝炎の慢性化は本疾患にとって最も厄介な問題であり、特に流行性肝炎もさることながら、血清肝炎では更にその傾向が強い。

- ・ ウィルス性肝炎が慢性肝炎を経て肝硬変に移行することは既に知られているが、その大部分は発病後 10 年の経過の後になおも慢性肝炎と診定されるものや、肝機能障害は既に消失していても、なお自覚症が残存し、日常の生活に支障を來すものが 30% 以上を示していることは一種の驚くべき現象である。
- ・ 慢性肝炎はすべて肝硬変へ移行する前駆疾患であると考えるのは…行き過ぎであるが、容易に治癒は困難で、何らかの非可逆性病変を残すものと考えられる。
- 小藤田和郎（「肝臓」掲載「4) 肝炎の予後、特に遷延化、慢性化に関する病態生理学的考察」；1966 年・昭和 41 年、甲 B 医 41）  
千葉大の小藤田は、ビールス性肝炎は、いったんその経過が遷延するとなかなか早期治癒は望みがたく、殊に血清肝炎は流行性肝炎に比してその経過も遷延しやすく、慢性肝炎に移行する頻度の多いことや劇症型から肝性昏睡に陥り死亡する傾向の強いことが指摘されており、その予後は意外と悪いと述べている。
- 木本誠二（「血清肝炎の予防に関する研究」；1966 年・昭和 41 年、甲 B 医 70）  
昭和 41 年（1966 年）には、フィブリノゲン製剤を投与した 6 例（輸血を併用しているが 1 例は家族献血のみである）のうち 4 例に肝炎の発生が認められたことが報告されている。
- 吉川潤一郎（「肝臓」掲載「ビールス肝炎の慢性化に関する臨床的病理学的研究」；1966 年・昭和 41 年、甲 B 医 42）

東大の吉川は、以下のとおり述べている。

- ・ ビールス肝炎が慢性化するのには、いかなる機序が働くかということについては、なお明らかでないところが多い。それには、この問題を取り扱う際に、慢性肝炎という言葉が使用されるが、その概念がはなはだ曖昧であり、人によって、その内容にかなりの差がある。
- ・ ビールス肝炎がどのくらいの期間遷延したら臨床上慢性肝炎といつてよいかという問題であるが、この点については我が国においても、また諸外国においても必ずしも一致した見解がえられていない。
- ・ 血清肝炎の遠隔予後は流行性肝炎より明らかに悪い、現在までに報告されている血清肝炎の慢性化率をみると24%から69%までかなり広い範囲にあるが、血清肝炎の予後が流行性肝炎に比べて悪いことは明らかである、特に黄疸の発現ないし無黄疸性肝炎に慢性化例が多くみられるという報告のあることに注意を要すると報告し、ウイルス肝炎の慢性化は、血清肝炎の方が流行性肝炎に比べて明らかに遷延ないし慢性化しやすく、流行性肝炎では6か月以上たっても肝機能が正常化しないものが23%，1年以上経っても正常化しないものは15.4%であるのに対し、血清肝炎ではそれぞれ41.2%，25.7%であった。
- 九州大学血清肝炎研究班（「血清肝炎の実態と対策」；1966年・昭和41年、甲B医46の1、乙B医83）

井口潔を中心とする九州大学血清肝炎研究班は、血清肝炎における慢性肝炎について、主として肝機能面から判断された日本人の血清肝炎の慢性化率は28～54%程度であるが、累計してみると34.6%が慢性化しており、伝染性肝炎の慢性化率20.7%に比し明らかに高く、したがって、血清肝炎の慢性化率は高度であると考えなければならないと述べている。また、肝硬変症への移行について、慢性化した血清肝炎

症例のうち一部は肝硬変症に移行するとし、小坂、上野、織田らの肝硬変移行例の報告と自験例を累計すると、血清肝炎全症例311例中14例(4.5%)が肝硬変症に移行したことになると述べている。

また、ウイルス性肝炎の病原について、現在、AウイルスとBウイルスに分けられており、Aウイルスは伝染性肝炎の、Bウイルスは血清肝炎のそれぞれの病原とされていると述べている。

○ 乙B医39、133

昭和42年(1967年)、第1回犬山シンポジウム(日本肝臓学会慢性肝炎委員会)において、慢性肝炎の形態学的定義を主とした分類が試みられた。

○ 織田敏次(「内科」掲載「ウイルス肝炎の研究—最近の動向」昭和55年、乙B医34)

昭和42年(1967年)、大河内、Princeが、それぞれ独立してB型肝炎ウイルスに関与する何らかの抗原であることを明らかにした。

○ 「慢性肝炎診療マニュアル」(1967年・昭和42年、甲B医1)

Blumbergは、オーストラリア原住民の血清と輸血を繰り返された血友病患者の血清を研究する中で、いわゆるオーストラリア抗原を発見した。このオーストラリア抗原と肝炎との関係が指摘され、急速にその解明が進むこととなった。

B型肝炎ウイルスは、直径42nmの球形粒子であり、厚さ7nmの外被(envelope)とウイルスDNAとウイルスの複製にかかるDNAポリメラーゼを包む直径27nmの核タンパク(core)から成り立つDNAウイルスである。

B型肝炎ウイルス感染者の血液中には、B型肝炎ウイルス粒子のほかに、径22nmの小型球形粒子と、径22nm、長さ30～400nmの管状粒子が存在する。これら小型球形粒子、管状粒子は、HBs抗原

など外被の構成タンパクのみより成り立つものであり、ウイルス遺伝子を有しないので感染性を有しない。

- 上野幸久（「臨床と研究」掲載「慢性肝炎の予後」；1967年・昭和42年、乙B医129）

自衛隊中央病院の上野らは、過去10年間の肝炎の臨床的及び臨床病理的研究の経験に基づいて、臨床化の立場からみた慢性肝炎の予後について以下のように述べている。

まず、前置きとして、次のように述べている。

- 急性肝炎は、以前は良性の疾患であり、治りやすいものだと考えられていたが、肝臓病の検査法の進歩、普及につれ、また、各方面で患者のフォローアップが行われるようになってから、肝炎というものが意外に治り難く、慢性化する率が高いということが分かつて来た。急性肝炎が慢性肝炎となる率は、報告者によって大分異なるが大体20～30%とするものが多く、特に血清肝炎が慢性症になる可能性の高いことが認められている。

次に、本論として、次のように述べている。

- 慢性肝炎の予後という意味では2通りあり、1つは、全身状態ないし臨床検査成績がどんな程度にまで悪化、又は回復するか、換言すれば死亡したか、病変が活動性であってなお安静休養を要する状態であるのか、あるいは病状が固定又は全治して社会復帰が可能となったかということである。第2には、組織学的変化の予後、すなわち、組織学的に肝硬変になったか、いまだ活動性又は非活動性慢性肝炎の状態にとどまっているか、あるいは肝線維症ないし形態学的異常を示さなくなる程度にまで回復したかという形態学的転帰も問題となってくる。
- 肝臓を専門とする諸家の多くの見解は慢性肝炎は極めて治り難い病

気であるということになっており、年数の長短は別として、その多くのもの、特に活動性慢性肝炎のほとんどが肝硬変に移行するような印象を受ける。しかしながら、上野らが活動性慢性肝炎のかなりの数について長期間観察を行ってみると、一方的に進行して肝硬変に進展するものは極く一部であり、多くは、形態学的には肝硬変に近い変化が続き、明らかな肝機能異常が長く続いているにもかかわらず、なかなか肝硬変にはなり難く、一進一退しながら同じような状態を続けるか、漸次炎症が治まってきて、むしろ非活動性慢性肝炎か肝線維症といった状態になっていく。

- 活動性慢性肝炎でさえも…、入院もしくは自宅で就寝を余儀なくされているものは、極めて少なく、…ある程度の自他覚症状と検査異常を示してはいるものの、大体横這いでほぼ病状固定しているため、軽い仕事についているものが大部分であり、中には長い間の加療の結果、…軽度の肝機能異常を示すのみで略治として差支えない状態にまで回復するものさえある。…このように慢性肝炎は治療、リハビリテーションのやり方及び管理がよろしきを得れば、大半のものが社会復帰が可能であり、長い期間にわたって常人と同じか、それに近い生活を続けることができる。
- 慢性肝炎の予後は必ずしも悲觀すべきではなく、多くは臨床面ではむしろ良く回復し、その状態を長く続けることが出来るということを述べたが、そうなるためには幾つかの条件が必要である。
- 慢性肝炎の多くは医師の治療と指導とが適切であり、患者の協力が得られれば社会復帰が可能であり、良い状態を続け常人と変わりないかそれに近い生活を送ることができる。
- 慢性肝炎から肝硬変になる率については、上野らが組織学的にも診断を確かめた慢性肝炎167例のうち、肝硬変となったものは13例

7. 8 %であり、この数字は、症例を重ね、それぞれについてのフォローアップの期間が延びるにつれて多少増減するであろうが、慢性肝炎から肝硬変へなるものは10 %を超えないと考えている。このように慢性肝炎のうち肝硬変へと進むものはその一部にすぎないことがいえるが、それでも、肝炎としての形態学的变化は相当長く持続するものであって、慢性肝炎が形態学的には極めて治り難い疾患であるという見解には賛意を表したい。

- ・ 慢性肝炎は治療、リハビリテーションのやり方及び管理がよろしきを得れば、大半のものが社会復帰が可能であり、長い期間にわたって常人と同じかそれに近い生活を続けることができる。これは、形態学的に、肝硬変へとなかなか進まないし、また、そのようなものは一部にすぎないということに対応するといえる。

○ 二之宮景勝ら（「日本輸血学会雑誌」16巻掲載「手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究」1968年・昭和43年、甲B医72）

日本輸血学会の2回の総会（昭和42、44年）で追加調査した3例とも肝炎に感染したことが確認されている。

○ 上野幸久ほか（「モダンメディア」掲載「ウイルス性肝炎の予後とアフターケア」；1968年・昭和43年、丙共B医185）

自衛隊中央病院の上野らは、ウイルス性肝炎の予後とアフターケアについて、以下のように述べている。

- ・ 従来、ウイルス性肝炎は良性の疾患とみなされ、そのほとんどが2～3か月以内に全治すると考えられていたが、近年、肝機能検査の進歩、肝生検の普及によりウイルス性肝炎の中には経過が遷延し、慢性肝炎へと移行し、さらには肝硬変へと進むものがかなりの率に昇ることが明らかにされてきた。また、以前ならば肝炎とは診断されなかつたような軽症不全例が多数存在することも見いだされ、そのような軽

症例でさえも時には慢性肝炎、肝硬変へと移行することがあり、それらを軽視することが誤りであることが分かった。さらには従来原因不明とされていた突発性の急性及び亜急性肝萎縮も、ウイルス性肝炎の重症型にほかならないことが明らかにされた。したがって、ウイルス性肝炎は以前に考えられていたよりも罹患率の高い疾患であり、しかも重症化の率も少なくなく、また慢性化のおそれもかなりあって、予後必ずしも良好でなく、慎重に対処すべき疾患であるということが認識してきた。

- ・ 慢性化について、血清肝炎の方が流行性肝炎に比べて慢性化しやすいという点では諸家の見解が一致しており、我が国の報告者による血清肝炎の慢性化率は29～53%（自覚症のあるものを含めた報告では69.4%）とされている。
- ・ 慢性肝炎は肝硬変の前段階ではあるが、そうかといって慢性肝炎となったものがすべて肝硬変となるのではなく、大多数は多少の弛張性を示しつつ、漸次病状が好転し門脈域の線維化というような軽い病変を残すことはあってもついにはほとんど治癒という状態にまで到達する。我が国の報告者による血清肝炎からの肝硬変症の率は0.7～9.8%である。
- ・ 慢性肝炎のアフターケアに関しては、慢性肝炎は一般に難治と考えられ、特にその活動型とされるものは肝硬変への前段階であるとみなされている。しかしながら、慢性肝炎から肝硬変へと進むものは一部少数にすぎず、慢性肝炎の大半は治療と生活指導とを続けることによって、活動性が漸次治まり、ついには病変の進行が停止し、略治というような状態にもたらし得るものである。特に近年は副腎皮質ステロイドあるいは6MP（記載者注：免疫抑制剤6-メルカプトプリン）の適切な使用により、活動性慢性肝炎（慢性肝炎活動型）と称される

- 肝硬変へ移行する傾向の強いものさえも、かなりの程度まで進行を抑えることが可能となった。したがって、不幸にして慢性肝炎となってしまってもあきらめることなく、医師はよく患者を指導しながら、社会復帰を目指して根気よくアフターケアを続けることが大切である。
- 昭和43年度厚生省医療研究助成金による「血清肝炎予防研究班昭和43年度研究報告」掲載「血清肝炎の予防ならびに遷延化防止に関する研究」；1969年・昭和44年、甲B医46)
 

同研究において、志方による「血清肝炎の病理学的研究 特にその遷延化と肝線維症について」では、血清肝炎が遷延化すれば、伝染性肝炎と全く同様に慢性肝炎をへて肝硬変症あるいは肝線維症を起こすことは明らかであるとの指摘がされている。
  - 加藤四郎ほか「病原ウイルス学」(乙B医44)、乙B医1
 

昭和45年(1970年)以降にはDane粒子の発見、その粒子の中に存在するDNA polymeraseの証明、さらに環状DNAの分離が相次いで行われ、Dane粒子が感染性を持つB型肝炎ウイルスと確認された。
  - Henry S. Kingdon 「Hepatitis After Konyne」掲載「Konyne後の肝炎」；1970年・昭和45年、甲B医150)
 

Kingdonは、カッター社が製造した第IX因子製剤コーナインが、プール血漿から製造されているため肝炎感染の危険性があると指摘した上で、血友病B患者に対する同剤の投与によって肝炎に感染したことを報告した。
  - 甲B医188、乙B医1
 

1970(昭和45)年、Daneらは、オーストラリア抗原陽性の血清を超遠心で濃縮した後にその沈渣を電子顕微鏡下で観察し、多数のオーストラリア抗原粒子の中に、直径42nmの外被をもつ大型粒子を発見した。Daneらは、この大型粒子がB型肝炎ウイルス粒子そのものではないかと考え、"Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis"という題名で論文を発表した。
  - 平山千里ほか(「診断と治療」掲載「慢性肝炎の診断」；1971年・昭和46年、乙B医130)
 

九州大学の平山らは、慢性肝炎の症例を形態学的基準によって非活動型、活動型及び重症型に分類し、その臨床的特徴を整理した論文において、慢性肝炎の経過と予後につき、以下のことを述べている。

慢性肝炎は急性肝炎や持続性肝炎と異なり、少なくとも形態学的に完全に治癒することは考えにくいが、その経過は慢性であり、予後は一般に良好であると報告されている。我が国における成績によると、非活動型の予後は良好であるが、活動型のうち8%程度は肝硬変症に移行すると考えられている。ただこの場合、活動型のうち、重症型の予後がよくない事実に注目する必要があろう。Vidoらの報告によると、慢性肝炎活動型311例中、51%は不变であったが、10%は肝硬変症に移行し、他は治癒したが、重症型87例中35%は不变、26%は治癒するが、39%は肝硬変症に移行したといわれる。
  - Bruce F. Boklan 「Factor IX Concentrate and Viral Hepatitis」；1971年・昭和46年、甲B医151)
 

Boklanは、第IX因子製剤を投与された患者10名のうち4名が、肝炎に感染したことを報告した。
  - Lewis J. Hellersteinら 「HEPATITIS AFTER KONYNE ADMINISTRATION」；1971年・昭和46年、甲B医152)
 

Hellersteinらは、7例中3例がコーナインの投与を原因として肝炎を発症したこと、ほか2例もコーナインが原因と考えられると報告している。
  - 織田敏次(「総合臨床」掲載「ウイルス肝炎－過去・現在・未来－」)

; 甲B医30)

1971年(昭和46年), Huangは、B型肝炎患者の肝細胞核内にコア様粒子を発見した。このコア粒子とDane粒子の研究が進展し、1974年(昭和49年)ころには、Dane粒子がB型肝炎ウイルスそのものであることが断定された。

- Martin M. Okenら(「Hepatitis After Konyne Administration」; 1972年・昭和47年, 甲B医153)

Okenらは、コーナインを投与された8名の患者のうち5名が肝炎に感染し(感染率62%), うち2名が肝不全により死亡したことを報告した。

- Reita Fariaら(「HEPATITIS B ASSOCIATED WITH KONYNE」; 1972年・昭和47年, 甲B医154)

Fariaらは、コーナインを投与された9名の患者のうち、7名が肝炎に感染したのに対し(感染率78%), コーナインを投与されなかった2名の患者のうち、肝炎に感染したものは1名にすぎない(感染率4%)ことを報告した。

- 甲B医15, 乙B医2

・ 昭和47年(1972年), 厚生省特定疾患難治性の肝炎, 肝内胆汁うつ滞調査研究班が、それ以前の血清肝炎の予防に関する研究班を引き継ぐ形で発足した。

・ (非A非B型肝炎は)遷延化したものが、肝癌につながることは推計学的に予想されている。…肝細胞癌との関係においてHBVもNA NB・HVも癌ウイルスとしての資格を固めつつある。

- 三田村圭二ほか(「肝臓」掲載「オーストラリア抗原の肝疾患における臨床的意義」; 1972年・昭和47年, 甲B医201)

東大の三田村らは、血清肝炎の中にもオーストラリア抗原の関係しな

い肝炎ウイルスによるものがあると述べ、急性ウイルス肝炎の予後について、オーストラリア抗原陽性24例では23例が治癒し1例のみが遷延したが、陰性27例では19例が治癒し8例が遷延したとし、血清肝炎は遷延する傾向が強いことが認められているがオーストラリア抗原陽性例の予後は良く、遷延する例は少数であったと述べている。

- 奥村英正(「内科」掲載「慢性肝炎」; 1972年・昭和47年, 乙B医131)

日本医大の奥村は、治療の立場からみた慢性肝炎について、以下のように述べている。

- ・ ①慢性肝炎は必ず肝硬変へ移行するものではなく、長期間慢性肝炎のまま経過する。慢性肝炎は急性肝炎から肝硬変に向かって一直線に進み、その中間に位置するものではなく、多くの慢性肝炎は、そのまま慢性肝炎で何年も経過し、何らかの“きっかけ”がないと、なかなか肝硬変に移行しない。②慢性肝炎は完全治癒しにくく、一見治癒したようにみえても再燃しやすい。慢性肝炎が治癒したと考えるよりは、一時stableな状態にあるのであって、何かの機会があれば、また再燃すると考えた方がよい。慢性肝炎の遷延化の原因是、患者側にその原因があると考えられるので、患者が生存している限りは、その準備状態が持続しているといえる。③慢性肝炎という疾患では死亡しない。WHOの死因統計分類表をみると、肝硬変や急性肝萎縮症は、それぞれ1項目になっているが、慢性肝炎はパンチ症候群等幾つかの疾患と一緒に、1項目に入れられているにすぎないのであって、それは、慢性肝炎で死亡する事がない、患者は急性あるいは亜急性肝萎縮症で死亡するか、肝硬変に移行した後、肝硬変で死亡するか、あるいは肝とは無関係の疾患で死亡する。
- ・ 本症は肝硬変へ移行しなければ死亡しないことを考えると、慢性肝

炎から肝硬変への移行に、重大な役割を演じているものに注目しなければならない。

- 奈良道雄（「印刷局医報」17巻掲載「肝炎の予後と管理」；1972年・昭和47年、丙共B医188）

東京病院の奈良は、急性肝炎の慢性化率は20～30%といわれているが、慢性肝炎の予後は一般に良好といわれており、大部分の例は社会復帰可能といわれているし、特に非活動型の予後は良く、活動型のうち肝硬変に移行するのは8%程度といわれ、重症活動型では高いといわれる。当科における肝機能異常例につき種々検討したので、例数不足ではあるが、慢性肝炎の予後管理面の文献的考察を加え発表するとしている。

また、Vidoによると活動型311例中51%は不变で、10%は肝硬変に移行したが、他は治癒したといわれる。上野は、急性肝炎の発病後2年以内に、肝硬変になるものはなってしまい、この時期を過ぎると、活動型の状態が長く続いても、なかなか肝硬変まで進まないと述べているとしている。

- Barkerほか（「血漿由来製剤によるB型肝炎ウイルスの感染」；1973年・昭和48年、甲B医142）

Barkerらは、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述べた。

- 米国医師会(AMA)（「AMA DRUG EVALUATIONS」掲載「第IX因子複合体(ヒト)」；1973年・昭和48年、甲B医148）

米国医師会は、フィブリノゲン製剤によって15～20%の急性ウイルス肝炎が発症する危険性があると指摘し、代替製剤としてクリオプレシピテートを使用することにより、肝炎リスクを避けることができるとした。

また、米国医師会は、第IX因子複合体により急性ウイルス性肝炎を惹起することがあり、特にコーナインの場合は発現率が高いことを指摘し、肝炎感染の危険性を上回る有用性がない限り第IX因子複合体を使用すべきではないとした。

- 吉沢浩司（「中外医学双書」掲載「ウイルス肝炎」；1984年・昭和59年、甲B医188）

- Alfred.M.Princeほか（「Lancet」掲載「LONG-INCUBATION POST-TRANSFUSION HEPATITIS WITHOUT SEROLOGICAL EVIDENCE OF EXPOSURE TO HEPATITIS-B VIRUS」（B型肝炎ウイルスへの暴露の血清学的証拠を伴わない潜伏期間の長い輸血後肝炎）；1974年・昭和49年、甲B医196）

Princeらは、輸血を受けた204例の患者を追跡調査したところ、51例に肝炎が発症し、51例の肝炎患者中、15名の患者ではB型肝炎ウイルスへの暴露が証明されたが、36名の患者ではB型肝炎ウイルスへの暴露が証明されなかった。Princeらは、この36名の原因不明の肝炎患者と15名のHB陽性患者との間に潜伏期間に関して有意差がなかったこと、 $\gamma$ -グロブリンの投与により変化がみられなかつたことから、A型肝炎の関与をも否定しており、輸血後肝炎例のうちかなりの割合のものが、B型肝炎ウイルスやA型肝炎ウイルスにより惹起されていないということが示唆され、もう1つのウイルスであるC型肝炎の存在が示唆されたとしている。

- 甲B医15, 31, 188

1974年(昭和49)，Princeらは、輸血後肝炎の追跡調査を行い、輸血後肝炎は71% (36/56) までがHBsAgでの検出できない非B型であり、そしてこれらの潜伏期間は8.0±2.7週でB型肝炎の潜伏期間 (10.4±4.0週) と比較しても有意差はなく、またこ

れらには $\gamma$ -グロブリンの予防効果も見られなかつたことを報告し、潜伏期の長いことと予防に $\gamma$ -グロブリンが無効である点からA型肝炎には該当しないと考え、A型肝炎ウイルス感染にもB型肝炎ウイルス感染にもよらない第三の病原ウイルスとして、C型肝炎と呼ぶことを提唱した。

○ 「ウイルス肝炎」(乙B医1)

Princeらは、1974年(昭和49年)、心臓外科手術を受けた患者について、A型肝炎ウイルス及びB型肝炎ウイルスのいずれも原因ではない血清肝炎の症例を確認し、hepatitisCvirusによる肝炎が存在することを推定、報告した。

○ 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班(「厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班昭和48年度研究報告」; 1974年・昭和49年、丙共B医189)

自衛隊中央病院三宿病院の上野幸久らは、慢性肝炎患者の経過を5年以上観察し、その観察結果の考案において次のように述べている。

・ 一般に慢性肝炎は難治性であり、しかもそのうちのかなりの部分が肝硬変へと進む予後不良の疾患とされている。上野らは、長期観察例について、主として臨床面から慢性肝炎の難治性という点に検討を加えたところ、その結果、慢性肝炎の診断されてから5年以上経過した症例では、その予後は意外に良好であることが明らかにされた。

このように、慢性肝炎の大半の症例は、病状に多少の弛張性を示しつつも、年月の経過とともに漸次病状固定し、一部のものは更に臨床的に治癒するという点では、慢性肝炎はむしろ良性の疾患とさえいい得るものであり、したがって、従来一般に考えられていたほどには予後不良の疾患とは考え難い。しかしながら、その間において、ほとんどの症例が、再びわたる増悪を反復し、入院ないし自宅療養を余儀

なくされ、社会復帰までにかなりの期間を要し、また臨床的には改善されても、一部のものは形態的に肝硬変へと進行していることも無視し得ない事実である。これらが早晚臨床的に顕性となり、代償不全に陥る可能性も否定し得ない。かかる意味において、慢性肝炎は難治性の名に背かぬものであり、効果的治療により治療日数の著しい短縮と、肝硬変への進行を阻止することの必要性が痛感される。

94例中71例(76.6%)は漸次病状固定し、最終的観察時点では既にかなりの期間にわたり常人か、又は常人に近い生活を続けており、さらに9例(9.6%)は一応の制約を受けつつも、とにかく社会生活を営んでいる。これに対し、自宅療養か入院を必要としているものは3例(3.2%)、肝疾患により死亡したものはわずか6例(6.4%)にすぎない。

結論として、慢性肝炎の長期予後は従来一般に考えられていたよりは良好であり、5年以上観察例では、その半数が当初の状態より改善され、約3分の1はほぼ不变であり、約6分の1は臨床的に治癒した。また、全例の約5分の4は社会復帰を果たしており、療養中のものはわずかである。また、肝疾患そのものにより死亡したものは6.4%にすぎない。したがって、長期的に見た場合、慢性肝炎は比較的良性の疾患に属する。しかしながら、慢性肝炎の完全な社会復帰には一般に数年以上の長期を要し、10年以上にわたり明らかな肝機能以上の持続する場合が少なくなく、難治性であり、社会復帰後もなお再燃の防止及び早期発見のため定期的通院を要するものであり、精神面、経済面の患者の負担が大きく、適切な治療方法の開発が望まれる。

・ その間において、ほとんどの症例が、再びわたる増悪を反復し、入院ないし自宅療養を余儀なくされ、社会復帰までにかなりの期間を要し、また臨床的には改善されても、一部のものは形態的に肝硬変へ

と進行していることも無視し得ない事実である。これらが早晚臨床的に顕性となり、代償不全に陥る可能性も否定し得ない。かかる意味において、慢性肝炎は難治性の名に背かぬものであり、効果的治療により治療日数の著しい短縮と、肝硬変への進行を阻止することの必要性が痛感される。

- 上野幸久（「いづみ」掲載「慢性肝炎の臨床—予後を中心として—」；1974年・昭和49年、丙共B医191）

国家公務員共済組合連合会三宿病院の上野は、慢性肝炎の予後について、慢性肝炎は一般に肝硬変の前段階と考えられており、特に我が国の大山分類の活動型、あるいはヨーロッパ分類のaggressive hepatitisというものは予後が悪く、肝硬変へと進むおそれが大きいとされ、厚生省に難治性肝炎研究班が作られ、疫学、病原体検出、臨床などについて各方面から研究が進められているのも、慢性肝炎の患者数が多く、かつ難治性ということが認められているためであろうと述べた上、上野らは、15年以上にわたって、かなり多くの肝疾患の症例について経過追求を行い、その経験からして慢性肝炎は、一部の悪性の進行性の経過をたどる特殊な病型を除き、一般にはかなり経過並びに予後の良好な疾患であり、治癒の可能性を十分に持っている比較的良性の疾患ではなかろうかという考え方を持つようになったと述べている。

さらに、上野らが慢性肝炎の長期（5年以上）観察例約100例を整理検討したところ、肝硬変、肝癌といった肝疾患そのものによって死亡した例は前例の7%以下にすぎず、慢性肝炎から肝硬変及び肝硬変から死亡というパターンをとる症例が案外に少なく、むしろ5年経過し、さらに慢性肝炎とされてから10年に達するころには肝機能検査は漸次正常値に近づき、あるいは正常値に復してそのまま長らく悪化をみないという症例が少くないとし、社会復帰の可能性についても、慢性肝炎の

長期観察例の大半（4分の3以上）は徐々に社会復帰し、多少の肝機能検査異常の持続にもかかわらず、健康人並か又はそれに近い業務を数年にわたり遂行して支障がない、それらの中には肝硬変への進展が臨床面から推定されているものがあり、中には肝生検によりそれが確かめられているものもあるが、それでもかかわらず年余にわたって良い状態を維持している、慢性肝炎は確かに肝機能及び形態の異常が長年にわたって持続し、療養を必要とし、多少なりとも生活上の制約を受け続けるという意味では難治性疾患の名には背かないが、従来考えられるほどには予後不良ではないといえ、長期的にみた場合、病状改善の傾向が強く、さらには形態的にはともかくとして臨床的治癒が可能であり、また形態的にさえも治癒可能であるとし、定型的な急性肝炎から移行した一般的慢性肝炎は、十数年後はともかくとして、容易に肝硬変とはなり難く、むしろ病状固定、さらには漸次治癒傾向を示すものが多い、患者の生活指導を行うに当たっては、その点を踏まえて、GOT、GPTなどの異常にとらわれて慎重に過ぎ、余りに生活規制を厳重にして社会復帰を遅らせないような配慮が必要であると述べている。

- 松下寛ほか（「厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班昭和49年度研究報告」、「昭和47年度難治性肝炎全国疫学調査成績（補遺）」；1974年・昭和49年（乙B医287）

今回の難治性肝炎全国疫学調査は、調査項目に限りがあり、また調査方法そのものにも問題点が少なくなかったとの記載がある。

- 松下寛（「厚生省特定疾患難治性の肝炎肝内胆汁うつ滞調査研究班昭和50年度研究報告」、「昭和47年度難治性肝炎全国疫学調査成績補遺」；1975年・昭和50年、乙B医286）

ここで推定した各種肝疾患の眞の有病数は、種々の仮定の上に立って求めたものであり、なお検討を要するものが極めて多いが、一応の目安

とはなり得るものと考えられたとの記載がある。

- Feinstoneほか（「THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE」掲載「TRANSFUSION-ASSOCIATED HEPATITIS NOT DUE TO VITAL HEPATITIS TYPE A OR B (A型又はB型ウイルス性肝炎に起因しない輸血関連肝炎)」；1975年・昭和50年，甲B医160）

Feinstoneらは、輸血関連肝炎を発症したがHBsAgが陰性である患者22例の血清について起因作因を同定するために、サイトメガロウイルス及びエプスタイン・バーウイルスに対する抗体検査、A型肝炎抗体検査を実施した。その結果、22例のいずれにもA型肝炎ウイルス感染の血清学的徵候は現れず、また、サイトメガロウイルス及びエプスタイン・バーウイルスに対する抗体の発現状況からして、このような輸血関連肝炎の少なくとも一部は、まだ明らかになっていない他の感染作因により惹起されている可能性があると思われると述べている。そしてこの22例の肝炎の持続期間については、2週間から6か月以上であり、7例の患者で、輸血後3年も経ってからトランスフェラーゼ値の上昇が認められている。

- Zuckerman（「肝炎とウイルス」；1975年・昭和50年，甲B医62）

Zuckermanは、Mosleyの論文〔1965年（昭和40年）〕を引用して、フィブリノゲンを投与された患者は全血の輸血を受けた患者の35倍も肝炎リスクが高いこと、また、ラジオアイソトープをラベルしたフィブリノゲンによってもB型肝炎が発生していること、1966年（昭和41年）3月から1970年（昭和45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を指摘した。

- 鈴木宏（「からだの科学」掲載「肝疾患の研究」；1975年・昭和

50年，丙共B医187）

東大（内科）の鈴木は、ウイルス性肝炎の経過について、以下のとおり述べている。

ウイルス肝炎には従来から流行性肝炎と血清肝炎の2種類のあることが知られており、血清肝炎は非経口的（輸血、注射など）にのみ感染するとされていた。…現在では前者をA型肝炎、後者をB型肝炎と呼んでいる。このB型肝炎に密接な関係をもつものがHB抗原であるが、A型肝炎にはこれに相当する抗原はまだ発見されていない。…肝炎ウイルスに感染しても大部分は発病せずに治癒するが、発病した場合は、多くは急性肝炎となり、ほとんどが治癒する。一部は劇症肝炎となる。慢性肝炎の一部は急性肝炎から移行するものもあるが、慢性肝炎として初めて発見されるものもある。慢性肝炎の一部は肝硬変に移行し、さらにその一部にヘパトーム（肝細胞癌）が発生する。これらの関係はHB抗原の発見以後に確認されたものである。

- 織田敏次（「総合臨床」掲載「ウイルス肝炎－過去・現在・未来－」；甲B医30）

日本においても昭和50年（1975年）からA型肝炎の診断を行い得るようになった。

- 日本肝臓学会（「肝がん白書」；1999年・平成11年，甲B医83）

昭和50年（1975年）以前の肝硬変患者においては、5年生存率が59%であった。

昭和46年（1971年）から昭和54年（1980年）まででは、肝硬変患者の39.4%が肝癌により死亡しているとされている。

- 吉沢浩司（「中外医学双書」掲載「ウイルス肝炎」；1984年・昭和59年，甲B医188）

1976年（昭和51年），米国N I Hにおいて，初めてチンパンジーに非A非B型肝炎を感染させることに成功した。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎・肝内胆汁うつ滞調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎・肝内胆汁うつ滞調査研究班昭和50年度研究報告」；1976年・昭和51年，甲B医32）

織田敏次は，上記研究班昭和50年度報告の「はじめに」と題する文章において，以下のとおり述べている。

こうして調べてまいりますと，A型でもB型でもない肝炎のあることを分かってきました。輸血によって発症する肝炎のうちB型以外はA型となかば決めてかかっていたのですが，どうやら間違いらしいのです。調べてみたら，実は見も知らぬ第3のウイルスらしいのです。しかも，このウイルスは，B型に似て，中には慢性化する症例が少なくない，これもどうやら事実らしいのです。HBs抗原のチェックによって，輸血によるB型肝炎は確かに減りました。感度を挙げれば，更に減らし得るメドもついてきました。このことは，さきに述べたとおりですがそれでもなお減らない部分があるのです。せっかくHBs抗原はチェックしたのに，期待ほどには輸血による肝炎が減ってくれません。事実関係者の不満の声も耳にいたします。ようやくB型，A型と進めてきましたその成果でありながら，また新たな課題を生むことになりました。やむを得ません。自然是容赦してくれません。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎・肝内胆汁うつ滞調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎・肝内胆汁うつ滞調査研究班昭和50年度研究報告」；1976年・昭和51年，甲B医139）

上記研究班において，村上省三が責任者となり，国立療養所東京病院，国立仙台病院及び国立長崎中央病院の3施設において輸血後肝炎の発生頻度及びB型肝炎の頻度について検討したところ，3施設における輸血

後肝炎の発生頻度は約10%であり，その半数以上（輸血後肝炎発生13例中68例）が非B型肝炎であった。

- 小路敏彦（「臨床と研究」掲載「肝炎と肝硬変」；1976年・昭和51年，乙B医132）

長崎大学の小路は，臨床，病理，HB抗原からみた肝炎から肝硬変への進展，その予後とヘパトーム（肝癌）合併を述べる論文の中で，以下のことを述べている。

- ・ 輸血後に起くる肝炎では黄疸例が少なく，かつ遷延して慢性化しやすいことはよく知られた事実である。教室の慢性肝炎のうち，13%が急性遷延型の発症であるが，その大部分は輸血後肝炎である。輸血管理の強化によりB型肝炎の発生は逐次減少しつつある。最近Princeらは，輸血後肝炎51例の経過を分析し，急性B型肝炎は15例，残り36例はHBs抗原（-）で，A型肝炎より潜伏期が長いことからC型肝炎と呼ぶことを提唱している。輸血後の肝障害は，手術侵襲，原疾患，薬剤などの種々の肝障害因子が加わるので，慢性化への進展をウイルスだけで考えるのは慎重を要するが，急性B型肝炎は急性肝炎全体のほぼ30～40%と推定されるので，他の非A非Bの肝炎ウイルスが肝炎の慢性過程に関与することは十分考えられることで，今後の研究成果が待たれる。
- ・ 肝硬変の予後について，肝硬変と診断すれば，かつては疾病のterminal stageと考えがちであったが，昭和40年ころから次第に肝硬変にも病状が静止性で長年月にわたる生存例があることが認識されてきた。現在我が国の肝硬変は長期生存例がみられる一方，昭和50年の年間死亡数は約1万5000人，死亡順位第9位に位置している。早期診断，治療の一層の普及により近い将来死亡数の低下傾向に入ることも期待できよう。

・ 慢性肝炎の予後について、慢性肝炎も決して予後の悪い疾患ではなく、小路らの経験では、ほぼ90%の症例は、治癒に近い静止状態に入るか、臨床的に治癒し得ると考えている。残り10%内外の症例が、悪性慢性肝炎とも呼ぶように、肝硬変へどんどん進展する。

・ ヘパトーム（肝癌）発生の問題点として、我が国の肝炎、肝硬変を考える上で、重大な問題としてヘパトーム合併率の高いことがある。長崎大学病理学教室29年間の肝硬変剖検総数653例中ヘパトーム合併は308例（45.8%）に達しており、肝硬変の型は80%が乙、乙'型でこの両型は肝炎由来と思われる所以、大部分のヘパトームは肝炎性肝硬変に合併すると考えてよい。臨床家としては、慢性肝炎の長いhistoryの上ではどの段階からもまた肝硬変の静止例にも常にヘパトーム発生の可能性があることを念頭に置くべきである。HB抗原がヘパトーム発生に密接な関係があることは諸家の報告と同じであるが、B型肝炎ウイルスが、肝病変の進展と発癌過程への関与において必ずしも同一テンポでないことも考えられる。

- 賀古真ほか（「臨床と研究」掲載「慢性肝炎」；1976年・昭和51年、乙B医133）

東大の賀古らは、慢性肝炎の経過と予後について、肝炎ウイルスに感染しても、大部分の人は発病することなく治癒する（不顕性感染）、発病例の大部分は急性肝炎となり、そのほとんどは治癒する、また、まれに劇症肝炎となり、その大部分が死亡する、急性肝炎から慢性肝炎へ移行するものは約10%で、そのほとんど治癒し、また、慢性肝炎の10%ぐらいが肝硬変に移行し、その他は自然治癒するものと考えており、慢性肝炎から肝硬変へ移行する期間は、2年から30年ぐらいと幅の広いものであるとしている。

- Knodellほか（「GASTRO-ENTEROLOGY」掲載「DEVELOPMENT OF CHRONIC

LIVER DISEASE AFTER ACUTE NON-A, NON-B POST-TRANSFUSION HEPATITIS Role of  $\gamma$ -globulin prophylaxis in its prevention (急性non-A, non-B輸血後肝炎後の慢性肝疾患の発現 その阻止のための $\gamma$ -グロブリンの予防投与の役割)；1977年・昭和52年、甲B医52、82)

・ Knodellらは、非A非B型輸血後肝炎の予後と $\gamma$ -グロブリンの役割についての研究における考案において、B型肝炎ウイルスが、慢性肝疾患の発現に重要な役割を果たしていることは明らかであるが、しかし、慢性肝炎患者のうちかなりの割合の者にB型肝炎への暴露の証拠がみられない、HBsAg陰性慢性肝炎についてのこれらの研究はこれまでのところ主としてHBsAg陽性とHBsAg陰性の慢性肝炎との臨床的比較を行ったレトロスペクティブ（後ろ向き）な研究であり、非B型急性肝炎が一般に慢性肝疾患へと進行するという十分な証明は得られていない、明らかな急性非B型肝炎が慢性肝疾患へと進行していることを示す研究では、A型肝炎ウイルスがその可能性のある病原因子であることが提案されているが、この仮説を証明するような血清学的証拠は得られていないと述べている。

・ Knodellらの今回の研究では、急性非A非B型輸血後肝炎の44例について、慢性期疾患の発現に関連プロスペクティブ（前向き）に追跡が行われ、10例（23%）で、急性のトランスアミナーゼの上昇が初めて認められてから12～36か月間、肝酵素値の上昇が持続していた。これらの10例の患者（慢性活動性肝炎8例、慢性持続性肝炎1例、肝硬変症1例）の肝生検資料は、急性非A非B型肝炎が慢性肝疾患及び肝硬変症へと進行し得るという証拠を示している。

- 菊池金男ほか（「厚生省特定疾患難治性の肝炎・肝内胆汁うつ滞調査研究班昭和51年度報告」；1977年・昭和52年、甲B医33）

国立仙台病院の菊池は、輸血後の非B型肝炎の疫学調査、臨床経過及び予後調査を行ったところ、昭和50年（1975年）における輸血後肝炎の発生頻度は、検索症例151例中21例13.9%で、1975年まで約5年間の輸血後肝炎の発生頻度は913例中105例で11.5%であったが、一方、昭和51年（1976年）1月から9月までの期間に輸血後肝炎は102例中35例で34.8%の高率に発生し、HBSAgスクリーニングが開始される以前の成績とほぼ同様であり、またこれらの肝炎のほとんどが非B型肝炎であったと報告している。

- 鈴木宏ほか（「厚生省特定疾患難治性の肝炎・肝内胆汁うつ滞調査研究班昭和51年度報告」；1977年・昭和52年、甲B医40）

東大の鈴木らは、HA抗体、HBs抗原及びHBc抗体の測定により、A型肝炎、B型肝炎が診断可能となっただけでなく、非A非B型肝炎が存在することも明らかになっているとし、非A非B型肝炎の臨床所見の検討を報告している。鈴木らは、非A非B型肝炎を、散発性のものと輸血後のものに分けて分析し、散発性の非A非B型肝炎は、臨床経過の推移はA型肝炎及びB型肝炎との間に大きな相違はみられず、診断された8例全例が2～3か月の間に治癒し、慢性化例は1例もみられなかつたと報告する一方、輸血後非A非B型肝炎については、潜伏期間の長短、慢性化率の多寡等の診療経過から少なくとも2群に分けられる可能性があること、また、輸血後肝炎が発生するということは、非A非B型肝炎ウイルスキャリアが存在することを示すものであり、さらにその約3分の1が慢性化するということは、慢性肝炎、肝硬変の成因の上でも大きな意義を有しているといえると報告している。

- 平山千里（「新版肝臓病」；1977年・昭和52年、甲B医186）

鳥取大学の平山は、我が国における肝硬変の第1の要因としてウイルス性肝炎を挙げており、肝硬変の分類中、壊死後性肝硬変は、肝実質細

胞の壊死、脱落の結果成立するものと考えられ、典型的には重症のウイルス性肝炎や中毒性肝障害後にみられるところ、我が国には壊死後性肝硬変が多いと述べている。また、肝硬変の経過と予後について、我が国における肝硬変の5年生存率は50%程度で、肝硬変の死因に肝不全が多く、消化管出血その他の死因が少ないとし、また、肝癌の合併も死因の1つに挙げている。

- 市田文弘（「からだの科学」掲載「慢性肝炎の予後」；1977年・昭和52年、丙共B医192）

新潟大学の市田は、慢性肝炎の予後について、以下のように述べている。

- ・ 慢性肝炎が人々の注目を集めるようになったのは昭和25年（1950年）ころからで、それまでは急性肝炎は安静にしているだけで1,2ヶ月で治る病気であり、一方肝硬変は重い慢性の肝臓病で急性肝炎とは関係がないと考えられていた。ところが、肝生検、GOT・GPTなどの血清酵素の検査法の確立により、急性肝炎から肝硬変へ進展する症例のあることが証明できるようになり、また、肝臓に慢性の炎症が長い間残ることが多く、慢性の炎症がある人の中から何年か後に肝硬変にまで進展する場合がかなりあることも明らかになり、このように急性肝炎と肝硬変との間に慢性肝炎という病気が存在することが分かり、その重要性が認識されるようになった。急性肝炎の患者が慢性肝炎になる率は、研究者により差はあるが、だいたい10～20%程度とする意見が多い。
- ・ 慢性肝炎の予後につき、我が国の報告では、8～25%程度の症例が肝硬変へ進展する。
- ・ 慢性肝炎から肝硬変へ進展するにはかなり長い期間がかかることが多く、早い場合でも3か月から半年、長いときは10年以上もかかり

知らぬうちに肝硬変になっており、この肝硬変から肝癌ができやすいこともよく知られるようになった。

- 慢性肝炎のうちで、どの程度の人が肝硬変へ進展するかという問題がある。これについては症例の種類や観察期間などによって違いがあるので、一括して論ずることはできないが、それにしても慢性肝炎と診断された病気の予後はかならずしも悲観的ではなく、その中の活動性慢性肝炎だけについてみても、我が国の報告では8～25%程度の症例が肝硬変へ進展しているにすぎない。そして、むしろ多くの症例はよく治療に反応して治癒、又は寛解に向かっているようである。

したがって、以前に一部の人々の間に漠然と考えられていたように慢性肝炎、殊に活動性のものはすなわち前肝硬変であるという見解はもはや成り立たなくなつたわけで、ある程度の症例は長い年月の間不変の状態を維持することも確かめられている。いいかえると、我が国において慢性肝炎の概念の基で集められた症例を長い期間追跡調査してみると、それら疾患群の中の一部のもののみが肝硬変へ進展するにすぎないことがようやく明らかになってきた。

- Alterほか（「Lancet」掲載「Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis（非A非B型肝炎における感染性因子）」；1978年・昭和53年、甲B医37, 80, 乙B医46の1・2）

Alterらは、急性又は慢性非A非B型輸血後肝炎患者並びに受血者に非A非B型輸血後肝炎を発生させた供血者の血漿又は血清を5頭のチンパンジーに接種したところ、5頭に肝炎の生化学的及び組織学的徵候が現れたことを報告している。また、Alterらは、非A非B型肝炎は、肝炎の急性期、慢性期のいずれで採取した血清又は血漿によっても伝染したが、このことは慢性キャリア状態の十分な証拠となり、このようなキャリア状態の存在のみが一見健康な供血者から多数の非A非B型肝炎患

者が生じることを説明し得、まさしく、このことは本研究の重要な結果であり、非A非B型肝炎は、長期にわたり存続し、感染性を保持し得る感染性因子に起因することが推測されると述べている。

- Taborほか（「Lancet」掲載「Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee（ヒトからチンパンジーへの非A非B型肝炎の伝播）」；1978年・昭和53年、甲B医38, 81）

Taborらは、受血者に非A非B型肝炎を発生させた血液を有する人から採取した血清をチンパンジーに接種し、チンパンジーに非A非B型肝炎を伝播させることに成功したと報告した。

- 「肝臓」19巻8号725頁（1978年・昭和53年、甲B医43）

長山は、非B型輸血後肝炎39例、B型輸血後肝炎9例につき潜伏期間と予後を中心として検討した結果、…非B型輸血後肝炎の潜伏期間は14日～60日未満の群28例（71.8%）、60日～180日未満の群11例（28.2%）と長短領域に分布していたが、前群では遷延化例は18例（64.3%）にみられ高率に持続性肝炎（14例）、又は慢性肝炎（4例）へ移行する傾向が認められたと報告している。

非B型肝炎中無黄疸例は7/13（54%）であり、B型肝炎の1/10（10%）に比べて著しく多い。…非B型肝炎13例中12例が潜伏期間は50日以内であり、そのうち8例に6か月以上の肝機能障害を認めた。このような遷延化並びに慢性肝炎の移行例の観察は、非A非B型肝炎ウイルスの肝臓内での持続感染の可能性を示唆する所見であった、…これまで原因不明と考えられていた慢性肝炎、すなわちHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体のいずれも陰性で、薬物歴のない、しかも自己免疫機序のはつきりしていない慢性肝炎群に、非A非B型肝炎ウイルスの持続感染による症例が含まれていることは間違いないものと考えられると報告されている。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎・肝内胆汁うつ滯調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎・肝内胆汁うつ滯調査研究班昭和52年度研究報告」；1978年・昭和53年、甲B医34、丙共B医190）

東大の鈴木宏らは、非B型肝炎の臨床的検討を行い、その中で、輸血後肝炎31例中2例にB型肝炎を認め、残りの非B型肝炎については、その慢性化率は29例中7例（24%）であったと報告した。

国立長崎中央病院の横内寛らは、同病院で輸血を行った症例を対象に、B型、非A非B型肝炎発生例について検討を行い、その考按として、輸血後非A非B型肝炎は遷延化例が多いが、肝生検による長期観察では少なくとも3年の経過で肝硬変へ移行する例はなく、ほとんどの例でchronic persistent hepatitisへ移行し、それほど予後の悪い肝硬変像は示さなかつたと述べている。

矢野（国立長崎中央病院；消化器科）らは、輸血後non A non B型肝炎は遷延化例が多いが、肝生検による長期観察では少なくとも3年の経過で肝硬変へ移行する例はなく、ほとんどの例で chronic persistent hepatitis（記載者注：CPH、慢性非活動性肝炎）へ移行し、それ程予後の悪い肝炎像は示さなかつたと報告している。

- 大林明ほか（「診断と治療」掲載「輸血後肝炎と非A非B型肝炎」；1978年・昭和53年、甲B医31）

都立駒込病院の大林らは、非A非B型肝炎に関する論文において、輸血後肝炎からB型はほとんど淘汰され、現在では90%以上が非B型肝炎で占められていること、非A非B型輸血後肝炎では遷延ないし慢性化的頻度が高く、大林らの観察においても、B型肝炎、非B型散発性肝炎、非B型輸血後肝炎のそれぞれについて、発病時から血清トランスアミナーゼ値が正常に復するまでの期間をみたところ、21週以上を要した症例数は前2者ではそれぞれ1/57、2/51であったのに対し、非B

型輸血後肝炎は20/63（32%）で高率に遷延ないし慢性化したものがみられたと述べている。

また、大林らは、B型肝炎は、63例中20例（32%）で、高率に遷延ないし慢性化したものがみられた。…輸血後肝炎からB型はほとんど淘汰され、現在では、90%以上が非A非B型肝炎で占められている。この型の急性肝炎が遷延化、慢性化しやすいという点で、むしろB型肝炎よりやっかいな存在といえようとしている。

- 古田精一ほか（「総合臨床」掲載「解説 非A非B型肝炎」；1978年・昭和53年、甲B医35）

信州大学の古田らは、非A非B型肝炎の臨床像、予後等の問題に関する論文で、古田らが昭和51年の1年間に経験した定型的な急性ウイルス肝炎22例について、HAV抗体、HBV関連抗原・抗体の検索を行って血清学的に非A非B型と診断した症例は、散発例では約30%，輸血後肝炎では約80%であったと述べ、輸血後の肝炎例については、献血血液が大多数に用いられるようになり、供血血液のHBs抗原のスクリーニングが行われるようになってからは非A非B型肝炎の占める比率が高く、80～90%がこの型であるとされていると述べている。また、予後に關して、S-GOT、S-GPT値の変動より見た各型の肝炎の予後は、A型、B型及び散発性非A非B型肝炎例においては一峰性ないし二峰性で正常化する予後良好例が多いのに比べ、輸血後の非A非B型肝炎例では、4～6か月後においても異常高値を示している例が32例中20例、64.4%に認められたとし、また、肝生検による組織学的所見については、発症後6か月以内の生検例では散発性の非A非B型肝炎例では慢性肝炎像を示した例はみられなかったのに対して、輸血後の非A非B型肝炎例においては既にこの時期で慢性肝炎の所見を示した例が5例認められ、また、6か月以上肝機能検査値の異常が持続していた

輸血後非A非B型肝炎8例では、3例が慢性肝炎活動型、1例が慢性肝炎非活動型で、他の4例は持続性肝炎の所見を示していたとし、このように輸血後の非A非B型肝炎例に慢性肝炎への移行例がみられることがから、B型の慢性肝炎の場合と同様に非A非B型肝炎ウイルスについてもその持続感染が成立している可能性を示唆し、非A非B型肝炎の輸血後肝炎に占める比率は著しく高く、また散発例も少なくないことが明らかにされた、更にこの型の肝炎の慢性化率は特に輸血後例ではB型肝炎以上に高率であり、劇症型も認められることなどから肝炎の臨床上大きな問題となっていると述べている。

- 長山正四郎（「肝臓」掲載「非B型輸血後肝炎の臨床的検討—潜伏期間と予後との関連について—」；1978年・昭和53年）

新潟大学の長山は、輸血後肝炎中特に非B型肝炎の症例について潜伏期間と予後を中心に臨床的検討を加え、肝機能異常が6か月以上遷延した症例は全例組織学的検索を行ったところ、非B型輸血後肝炎39例を潜伏期間60日未満と60日以上の2群に分けると、60日未満の群（28例）には持続性肝炎（14例）、慢性肝炎（4例）に進行する遷延化例（18例、64.3%）が多かったと報告している。

- 小幡裕ほか（「総合臨床」掲載「解説 肝硬変・肝がんとウイルス肝炎」；1978年・昭和53年、甲B医48）

東京女子医大の小幡らは、肝硬変及び肝癌の成因及び両疾患の関連を検討する論文において、以下のことを述べている。

・ 肝硬変、肝癌とウイルス肝炎について、現在解明されてきているのはHBVとの関連であり、HBs抗原をマーカーとして、肝炎、肝硬変、肝癌への進展が明らかにされてきたが、最近では更にHBVと肝病態の進行過程との間にどのような直接ないし間接的な因果関係があるのかがテーマとなってきている。一方、これらの疾患群の中にB型

以外の肝炎ウイルス、殊に非A非B型の関与も推定されているが、これに関しては現状ではいまだ不明といわざるを得ない。

- ・ 肝硬変はあらゆる慢性肝障害の終末像であるが、その成因については、我が国ではウイルス性のものが多く、HBVによるものほかに非A非B型肝炎によるものが、かなりの比率を占めているようである。ウイルス性の場合における肝硬変への進展過程については、劇症肝炎の一部に見られるように急性期の強い肝実質脱落壊死の後、甲型肝硬変へ移行することもあるが、多くは数年ないし10数年の慢性肝炎の時期を経て、炎症の存続と線維化の進行の結果、macronodularないし乙型肝硬変を呈するに至る。
- ・ 慢性肝炎から肝硬変への進展例はそれほど多いものではなく、約10%前後とみなされているが、このような進行性の経過を辿る機序としては、ウイルスの持続感染を契機として免疫応答の歪み、自己免疫の関与、また組織適合抗原からみた遺伝形質の特殊性など宿主側の種々な条件の関与が議論されている。

- 日本ケミファ株式会社（「肝硬変成因究明の軌跡」；1978年・昭和53年・甲B医249、250）

織田敏次ら監修で、厚生省推薦の科学映画を複製したDVDである。同映画において、昭和52年（1977年）、肝炎ウイルスのシンポジウムが東京で開かれた。そして、オーストリア抗原発見以来の研究成果がまとめられた。

同映画では、A型はほとんどが治癒し、慢性化の例はまれである、輸血性のものは、供血者のチェックが進んだ結果、B型はほとんどなくなり、90%が非A非B型ウイルスによるのである、我が国の肝硬変は約3分の1がB型ウイルスであり、ほぼ半数がその他の肝炎ウイルスによる、残された最大の課題は、未知の第3、第4の肝炎ウイルスである。

肝硬変の成因となるであろう非A非B型ウイルスの正体及び成立病理の解明であると述べられている。

- 日本ケミファ株式会社（「肝硬変成因究明の軌跡」（甲B医249）のパンフレット；1978年・昭和53年，甲B医251）

監修のことばの中で、織田が、肝硬変の剖検資料を手にした先人が何を考え、さらにさかのぼって原因究明にどのようにして鉢を向けていったのか、ウイルスを既に手にしたわれわれ自身の手によって記録にとどめておきたいと述べている。

- 矢野右人（「Medical Corner」掲載「非A非B型急性ウイルス肝炎」；1978年・昭和53年，丙共B医193）

国立長崎中央病院の矢野は、非A非B型肝炎発症後1年以上経過を観察し、その間2回以上肝生検を行った13例について非A非B型肝炎の長期予後を推定して、いわゆる肝炎の遷延が高率にみられたが、長期予後はB型肝炎ほど進行性がなく、慢性肝炎非活動型に落ち着くものが多いと推定されるとし、しかし、10年後、20年後の予後がどうなるのかについては、今後の臨床家に課せられた命題だと思われると述べている。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班昭和53年度研究報告」掲載「非B型輸血後肝炎について」；1979年・昭和54年，甲B医47）

東大の鈴木宏らは、輸血後非B型肝炎の臨床的検討を行い、非B型輸血後肝炎36例中11例（30.5%）が慢性肝炎に移行したこと、8週以内の潜伏期の短い症例の方が10週以上の潜伏期の長い症例より慢性化例が多かったこと、輸血歴との関係では、慢性肝炎82例中31例（37.8%），肝硬変44例中26例（59.1%）がHBs抗原陽性であったが、B型肝炎による慢性肝炎31例中3例（9.6%），肝

硬変26例中1例（3.8%）に輸血歴がみられるにすぎなかつたのに対し、一方、非B型肝炎に起因する慢性肝炎82例中31例（37.8%），肝硬変44例中12例（27.2%）に輸血歴があり、明らかにB型肝炎に起因するものよりは、非B型肝炎に輸血歴が多かつたことを報告し、輸血後肝炎の約90%が非A非B型肝炎であり、その約30%が慢性化することからすると、輸血例が多くなるに従って、非B型慢性肝炎、肝硬変に占める非B型輸血後肝炎の役割は更に多くなると思われる」と述べている。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省難治性肝炎調査研究班昭和53年度研究報告」；1979年・昭和54年，甲B医215）

「はじめに」において、「わが国の急性肝炎、慢性肝炎及び肝硬変の半数以上が非A非B肝炎に由来すると推定されており」と指摘されている。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班昭和53年度研究報告」掲載「非A非B型感染実験及び散発性A型肝炎の検討」；1979年・昭和54年，乙B医47）

非A非B型肝炎ウイルスの発見のために、非A非B型肝炎と診断された患者の血清をチンパンジーに接種する感染実験を行ったが、接種後28週の時点までに、何ら肝炎にかかったという証拠は見い出せなかった。

- 安田純一（「血液製剤」；1979年・昭和54年，甲B医113）

血液凝固第IX因子製剤は、いうまでもなく、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る。前者に対してはなるべく献血者を避け、製造過程中でなるべくHBs抗原が除かれるような製法を選び、さらに供血者の段階と最終製品の段階とで、なるべく鋭敏な術式でHBs抗原RIAの検査を行うことしか現状では対策は考えられない、残念ながら、RIAによてもHBs抗原が陰性であった製品による肝炎感染

例も報告されていると述べている。

- 長島秀夫ほか（「臨床と研究」掲載「Non A, Non B肝炎」；1979年・昭和54年、甲B医44）

岡山大学の長島らは、輸血後肝炎を中心とする非A非B型肝炎の最近の業績を紹介する中で、非A非B型肝炎の理学的所見、肝機能検査について、同肝炎の臨床症状は、B型肝炎に比べ軽いという報告が多数あり、長島らの症例でも、非B型肝炎中無黄疸例は7/13(54%)であり、B型肝炎の1/10(10%)に比して著しく多く、SGPT等の生化学検査でも非B型肝炎の方がB型肝炎に比して軽症であるという報告が多いとしている。また、遷延並びに慢性化について、岡山大医学部附属病院内科の非B型肝炎13例中12例が潜伏期間50日以内でそのうち8例に6か月以上の肝機能所見の異常を認め、このうち1例では発症後6か月で慢性肝炎の組織像が観察され、さらに2例では発症後それぞれ2年4か月、4年を経過してなお肝機能の動搖が認められ肝生検ではいずれも慢性肝炎の像を認めたとし、このような遷延化ならびに慢性肝炎への移行例の観察は、非A非B型肝炎ウイルスの肝臓内での持続感染の可能性を示唆する所見であったが、Hoofnagle（人体実験）、Alter（チンパンジー）らの感染実験の成功によりchronic carrierの存在が明らかとなつたと述べている。

また、清沢らは、非A非B型輸血後肝炎70例を経過観察した。…6か月以上遷延化したのは45例（慢性化群）であった。…2回以上の肝生検により組織学的に慢性肝炎への移行を確認できたのは13例中7例であった。…以上より非A非B型輸血後肝炎は、肝機能的にも、組織学的にも慢性化することが明らかとなつたと報告している。

- M.Bermanほか（「ANANALS of Internal Medicine」掲載「The Chronic Sequelae of Non-A, Non-B Hepatitis（非A非B型肝炎の慢性続発

症）」1979年・昭和54年、乙B医134の1・2）

Bermanらは、開心術を受けた患者388名を対象として前向き調査を実施した。388名中26名(6.7%)が非A非B型肝炎を発症し、この26名中12名に1年間を超えるSGPTの上昇（上下変動）が認められ、さらにこの12名中8名に肝生検を行ったところ、6名に慢性活動性肝炎、2名に慢性持続性肝炎が認められ、慢性活動性肝炎の患者1名に初期肝硬変が認められた。12名全員のSGPTは1~3年間で自然に改善し、4名では正常なSGPTが持続した。Bermanらは、これらの結果から、血清トランスアミナーゼ値が正常化しても組織学的に活動性のある慢性肝炎が持続している可能性は必ずしも排除されるわけではなく、血清生化学的消退が認められた患者の状態を十分に評価するため反復的な肝生検が必要であるとした上、非A非B型輸血後肝炎に続発する慢性活動性肝炎については、架橋壊死や活動性肝硬変がないこと、トランスアミナーゼ値の異常が一般に軽度で消退する傾向があること、慢性肝疾患の臨床的続発症がないことから、慢性的に進行するのではなく徐々に消退する可能性があり、一般にこの組織学的分類の特性とされる予後不良が予測されるものではない可能性があると述べている。

- 矢野右人ほか（「臨床と研究」掲載「輸血後肝炎」；1979年・昭和54年、乙B医126）

国立長崎中央病院の矢野らは、輸血後非A非B型肝炎の予後について、経時的肝生検を施行した13例より肝生検組織面よりみた予後では、慢性肝炎活動型を経過する症例でも長期間観察を行うと大多数のものはchronic persistent hepatitisあるいは慢性肝炎非活動型へと移行し、B型慢性肝炎のように活動性が経過とともに強くなり肝硬変症へ移行する症例はみられなかつたとし、これらのことより輸血後非A非B型肝炎の長期予後は一般に良好と思われるが、しかし、肝硬変症患者のretrospe

ctive studyで輸血歴を有する症例も多く、さらに10年以上にわたる長期follow upでの結論が要求されると述べている。

- 吉澤浩司=飯野四郎（「ウイルス肝炎（第2版）」；2002年・平成14年、乙B3の1、乙B医3の2）

- ・ 1970年代の終わりにB型肝炎の全貌が明らかになった。
- ・ 吉澤らは、日本社会全体に、70歳以上の高年齢層を頂点に、HCV抗体陽性率の特異な感染分布を示すに至っているのは、1950年代に起こった覚せい剤濫用期に非衛生な静注を繰り返していた集団にHCVキャリアが集積し、さらに、劣悪な医療・衛生環境下には、様々な経路を介した水平感染の機会が時と場所を問わずに、高い頻度で存在していたからであるとしている。
- ・ 水平感染の原因につき、1980年代の半ばまでは、輸血に伴う感染（輸血後C型肝炎）が輸血を受けた人（受血者）の約15%に起こっていました…、静注用薬物濫用者のくり返し使用する注射器、注射針による回し打ちや、刺青、様々な観血的（出血を伴う）医療や民間療法なども感染の危険因子となります…、注射針、手術時の縫合針などによる針刺し事故も危険因子となりますと述べている。
- ・ C型肝炎ウイルスによる急性肝炎は、感染した年齢に関係なく、約30～40%の人が自然に治癒し、残りの約60～70%の人はHCVキャリアとなり、多くの場合、慢性肝炎に移行するとされている。

- 厚生省難治性肝炎研究班（「厚生省難治性肝炎研究班昭和54年度研究報告」掲載「非A非B型肝炎のチンパンジー感染実験」；1980年・昭和55年、甲B医39）

長崎大学の志方俊夫らは、我が国における非A非B型肝炎のチンパンジーへの感染実験に成功した。志方らの実験では、人の急性及び慢性の非A非B型の肝炎血清、人に非A非B型肝炎を起こした人血漿などが感

染材料として用いられ、肝細胞質に変化を示すもの（F型）と肝細胞核内にウイルス様粒子を示すもの（H型）の2つの型の肝炎発症が認められ、さらに次のチンパンジーへの継代感染実験を行っていると報告している。

- 志方俊夫、兼高達式（「基礎と実際」掲載「non A, non B肝炎」；1980年・昭和55年、甲B医149）

志方は、フィブリノゲン製剤、第VII因子製剤及びIX因子製剤は確実に非A非B型肝炎の感染源となっていると発言した。

- 原田英治（「肝臓」21巻掲載「輸血後肝炎に関する臨床的研究－とくに非B型輸血後肝炎について－」；1980年・昭和55年、甲B医36、丙共B医199）

大阪医大の原田は、以下のとおり述べている。

- ・ 昭和47年（1972年）から昭和53年（1978年）までの7年間に経験した輸血後肝炎71例（B型9例、非B型62例）についての臨床的検討を行った。輸血後肝炎の発生数については、年次別発生例数から、近年B型は激減している一方、非B型が著増しているとし、非B型肝炎の臨床像及び予後について、非B型輸血後肝炎の急性期の臨床像は、初期症状、黄疸の程度、血清トランスアミナーゼの上昇等からみて概してB型よりは軽症であり、これは諸家の見解と一致しております、他方、非B型輸血後肝炎は遷延化、慢性化の頻度が高く、特に無黄疸型ほど遷延化、慢性化しやすいとしている。非B型輸血後肝炎は、急性B型肝炎（輸血によらざるもの）を含めた。に比較して、初期症状が欠如するもの及び無黄疸型（血清ビリルビン2mg/dl以下）が有意に高頻度であり…遷延化、慢性化（24週以上の血清トランスアミナーゼ上昇の持続）はB型では全く認めなかつたのに対して非B型では36%（22/62）に認められた。…遷延化、慢性化

は無黄疸型症例において有意に高頻度であったとしている。

- ・ また、遷延ないし慢性化した非B型症例の予後については、慢性輸血後肝炎の臨床的研究はいわばその緒についたばかりであるので、これの肝硬変への進展、肝癌の併発の問題の解明には更に長年月の追跡が必要であろう。
  - ・ 非A非B型肝炎は、散発性流行性にもみられるが、輸血により発生する頻度が極めて高く、またこれが遷延化、慢性化しやすいという点で難治な医原病として認識されつつある。
  - ・ 矢野らも、13例の生検例において、CPH（記載者注：慢性非活動性肝炎）ないしCAH（記載者注：慢性活動性肝炎）の所見を認めたが、肝硬変までの移行例はなく、また、CAHまで進行したものも、その後の生検で、CPHに改善された症例もある点から、慢性B型肝炎と比べれば、予後は比較的良好なものと推定していることを紹介し、慢性輸血後肝炎の臨床的研究はいわば緒についたばかりであるので、これの肝硬変への進展、肝癌の併発の問題の解決には、さらに長年月の追跡が必要であろうと考えると述べている。
- 西岡久壽彌（「内科」掲載「ウイルス肝炎と肝細胞癌—非B型肝癌とB型肝癌—」；1980年・昭和55年、甲B医87）
- 東京都臨床医学研究所の西岡は、HBV感染マーカーの証明される肝癌をB型肝癌、証明されないものを非B型肝癌と分類した上、非B型肝癌について、まだ疫学的な傍証しかないが血液中に持続的に存在し輸血後肝炎の重要な原因となっている非A非B型肝炎ウイルスはHBVと感染様式も類似しており非B型の慢性肝炎、肝硬変、肝癌との関連は今後追求すべき重要なターゲットと考えられると述べている。さらに、西岡は、B型肝癌と非B型肝癌を比較し、HBV持続感染群では一定期間を追跡したとき、肝癌が早く発生してくるが、追跡期間を延長すると非B

型肝癌も高率に発生してくること、鈴木の調査によればB型肝炎及び肝硬変について輸血歴があるのは3/31(9.6%)、1/25(3.8%)にすぎないのに、非B型の慢性肝炎、肝硬変ではそれぞれ31/82(37.8%)、12/44(27.2%)と高率の輸血歴が示されたことを指摘している。

- Ronald L Koretzほか（「GASTROENTEROLOGY」掲載「The Long-Term Course of Non-A, Non-B Post-transfusion Hepatitis（非A非B型輸血後肝炎の長期経過）」；1980年・昭和55年、乙B医135）

Koretzらは、非A非B型輸血後肝炎を発症した66例の患者を最長6年まで追跡調査した前向き研究を実施した。Koretzらは、同研究における考察において、現在の研究は非A非B型輸血後肝炎の入手可能な最も長期の確立された追跡調査の評価であることを示しており、今まで患者のほとんどは無症候性を持続し、この疾患が実際に肝不全に進行するとしても、何年にも及ぶ検査期間を超えてしか起こらないことであり、ほとんどの症例でその過程は今のところ良性である可能性が高いと述べている。一方、本研究で、2人の患者が肝硬変の組織学的証拠を示し、1人の患者で脾腫と肝凝固障害が認められており、この先数年間に明白な肝不全への進行が他の患者において依然認められる可能性と、非A非B型輸血後肝炎の予後が良好でない可能性があるが、しかし、長期に及ぶ観察の継続によってのみ、この可能性の証明又は反論は可能になると述べている。

- 「内科学」第2版（1980年・昭和55年、乙B医48）
- ・ 非A非B型肝炎について、HAV、HBVのほかにも、特に血液を介して感染する肝炎については、HBV以外の未同定病原ウイルスの存在が強く示唆されており、これらはまとめて非A非B型肝炎ウイルスと呼ばれていると記述されている。また、急性非A非B型肝炎

について、その臨床像、検査成績などについていまだ確実に診断された多数例についての統計に乏しいため断定的なことは述べる段階ではないがと断った上で、B型肝炎とかなりの類似点が多く、劇症化、慢性化の可能性を持ち、慢性肝炎の病因としてかなり重要な地位を占めていると考えられている。

- ・ 非A非B型肝炎の予後についてはいまだ多数例について十分な期間追跡した成績がないが、26例中12例という高率に慢性化がみられたという報告があり、慢性肝炎の病因として重要な地位を持つものと推定される。
- ・ 肝炎ウイルスの項において、「現在のところそれぞれについて一つずつ病原ウイルスが見いだされた。それらは…A型肝炎ウイルス…B型肝炎ウイルス…と名付けられた。しかし、このほかにも、特に血液を介して感染する肝炎については、B型肝炎ウイルス以外の未同定病原ウイルスの存在が強く示唆されてきている。これらはまとめて、非A・非B型肝炎ウイルスとよばれている。」とされている。
- 清沢研道ほか（「肝臓」掲載「非A非B型急性肝炎の臨床的研究 第2報：予後別にみた非A非B型輸血後肝炎に関する考察」；1981年・昭和56年、甲B医45）  
信州大学の清沢らは、昭和46年（1971年）から昭和55年（1980年）までの10年間に非A非B型輸血後肝炎を発症した70例を対象として、予後別に性、年齢、輸血量、潜伏期、基礎疾患、初期臨床症状及び初期肝機能検査を比較した。70例中、血清トランスアミナーゼが発症後3か月以内に正常化したのは16例、6か月以上遷延した症例は45例であり、2回以上の肝生検により6か月後の組織学的予後を確認できた13例中慢性肝炎への移行を確認できたのは7例であったとし、非A非B型輸血後肝炎は、肝機能的にも、組織学的にも慢性化する

ことが明らかとなったと述べている。

- 柴崎浩一ほか（「日本臨床」掲載「肝癌と非A非B型肝炎」；1981年・昭和56年、甲B医88、丙共B医194）  
日本歯科大学の柴崎らは、慢性肝疾患をHBV抗原陽性群と陰性群に分けて検討し、それぞれの特徴を比較するとともに、肝癌症例についてはHBVの持続感染の認められるものをB型肝癌、非A非B型肝炎と推定されるものを非A非B型肝癌と便宜的に分類し考察を加え、以下のように述べている。
  - ・ 肝癌の成因として、肝炎ウイルスは最も有力な要因とされながらも肝炎ウイルスの同定、分離、精製が困難であったため、長い間のその実態を把握することができなかつたが、HBVの発見に伴い、HBVと肝癌の関連性が一躍脚光を浴びるようになり、現在では肝癌の半数以上が何らかの形でHBVと密接な関連を有していることも明らかにされてきた。一方非A非B型肝炎ウイルスも肝癌の病因として近年注目されるようになったが、非A非B型肝炎ウイルスの歴史は浅く、いまだ長期間の症例の追跡が不十分ある上に、ウイルスの本態、分離、精製などもできていないため、肝癌との関連性についての詳細は全く不明である。輸血後肝炎を中心とした非B型肝炎例のretrospectiveならびにprospective studyから幾つかの興味ある成績も報告されているが、肝癌を含め慢性肝炎、肝硬変などの慢性肝疾患において非A非B型肝炎ウイルスがどのような役割を果たしているのかを明らかにすることは今後に残された大きな課題である。
  - ・ 慢性肝疾患者における血中HBV関連抗原・抗体系の陽性頻度を検討した結果、肝癌症例では、明らかにHBVの持続感染の認められるものは101例中60例（59.4%）、HBVの一過性感染例は31例（30.7%）であったことから、約40%の症例が非A非B

型肝炎と推定される。

- ・ 1～10年、平均4年間の経過観察と2回以上の肝生検による追跡を行い得た慢性肝炎101例について肝硬変への移行頻度を検討すると、肝硬変移行例は21例（20.8%）であり、このうちHBs抗原陽性例では67例中18例（26.9%）が進展したのに対し、HBs抗原陰性例では34例中わずか3例（8.9%）にすぎなかつたことから、HBs抗原陽性の慢性肝炎がより高率に肝硬変に移行することが明らかにされた。一方、ほぼ同時期に経験した肝硬変症から肝癌への進行頻度を検討すると、肝硬変129例中22例（17.1%）が肝癌に進展し、HBs抗原陽性の肝硬変からは33例中9例（27.3%）と高率に肝癌の発生を認めたのに対し、HBs抗原陰性例では96例中13例（13.5%）と低率であり、ここでもHBs抗原抗原陽性の肝硬変が陰性のものに比し肝癌への進展頻度は明らかに高率である。HBs抗原陽性例では陰性例に比較して早期に慢性肝炎から肝硬変、肝癌へと進展することは事実のようであり、小幡らも肝硬変症例で同様の検討を行い、HBVの持続感染例では4年間の追跡期間中に34例中8例（23.5%）に肝癌の発生をみたのに対し、HBVの一過性感染または陰性例では81例中わずか4例（4.9%）に肝癌の発生をみたにすぎなかつたが、追跡期間を6年間に延長するとHBVの一過性または陰性例でも新たに8例の肝癌発生を認めたことから、HBVの持続感染例では、比較的早期に肝硬変から肝癌まで進展するのに対し、非B型の肝硬変例では長い経過で肝癌が発生していくと報告している。
- ・ 非A非B型肝炎に関しては、血清学的な診断法も確立されておらず、ウイルスの本態も不明であることから、特に慢性の肝疾患例においては非A非B型肝炎の実態を把握することは極めて困難な状況であり、

さらに、慢性肝炎に移行する頻度が高いとされているが、これまでに非A非B型肝炎急性感染例での予後調査では、多くは慢性肝炎（非活動型）への移行であり、肝硬変へ移行したとの報告もまだ少なく、まして肝癌発生までを詳細に追跡し得たものはほとんどない。

しかし、上記のとおり肝癌の約40%が非A非B型の慢性肝疾患を基礎として発生している事実は、HBVと並んで非A非B型肝炎ウイルスも何らかの形で肝癌発生に関与している可能性を否定できず、今後、さらに十分な臨床例の分析並びに基礎的研究から、発癌との関連性を示唆する何らかの直接的、間接的証拠を捉える努力が必要である。

- ・ 慢性化率はB型肝炎と比較して高率である。
- ・ B型肝炎ウイルスと同じようにキャリアーが存在する。
- 小幡裕ほか（「日本癌治療学会誌」掲載「肝癌発生母地としての慢性肝疾患」；1981年・昭和56年、甲B医89）

東京女子医大の小幡らは、肝硬変例を対象に追跡調査を行った成績について報告している。

昭和48年（1973年）4月から昭和55年（1980年）3月末までの7年間に経過を観察した肝硬変110例をHBV持続感染群（I群）、HBV既往感染群（II群）、HBV非感染群（III群）の3群に分けたところ、各群の肝癌発生率はI群9例27.3%，II群7例20.0%，III群7例16.7%であり、肝硬変診断時から肝癌発生確認までの平均期間はI群3年、II群3年7か月、III群5年4か月であり、平均年齢はそれぞれ53, 52, 62であった。小幡らは、肝硬変からの肝癌発生はHBV持続感染群に高率であり、また非持続感染群に比べてより早期に出現しているが、しかし後者においても、長期追跡により肝癌発生例が増加し、肝炎歴、輸血歴などから非A非B型肝炎からの進展についても今後追究する必要があるものと思われる」と述べている。

- 清沢研道ほか（「肝臓」掲載「非A非B型急性肝炎の臨床的研究 第2報：予後別にみた非A非B型輸血後肝炎に関する考察」；1981年・昭和56年、甲B医187）

信州大学の清沢らは、昭和46年（1971年）から昭和55年（1980年）の10年間に入院加療を行い輸血及び血液製剤の使用により非A非B型輸血後肝炎に感染したと診断された70例について、肝機能検査、肝生検を行い予後を検討したところ、血清トランスアミナーゼの変動よりみた慢性化率は6か月以上遷延例で70.3%（45/64）、1年以上51.8%（30/58）であり、中でも、妊娠中及び分娩時の発症例は全例が慢性化していた。慢性化群中13例で2回以上肝生検を施行でき、うち7例で組織学的に慢性肝炎への移行を確認できた。清沢らは、研究結果より、非A非B型輸血後肝炎は、肝機能的にも、組織学的にも慢性化することが明らかになったと述べている。

- 迫田晃郎（「医学のあゆみ」掲載「輸血後肝炎」；1981年・昭和56年、丙共B医200）

鹿児島大学の迫田は、以下のとおり述べている。

- ・ 輸血後非A非B型肝炎の経過なし予後に関し、Alter, Fanestone, Koretz, Knodell, 長山らの報告から、非A非B型肝炎が輸血後B型肝炎に比べて慢性化の傾向が強いようであると述べている。また、輸血後非A非B型慢性肝疾患の肝組織所見は、chronic active hepatitis (CAH) が最も多いことが観察されていると述べているが、他方で、このように生検でCAHと診断されても患者の多くは無症状であることは銘記すべきであり、このような症例は組織学的にCAHであっても肝機能の異常は軽度で、精々軽度の倦怠感がある程度であるとも述べており、非A非B型肝炎の経過、肝硬変への進展の可能性、死亡率など分かっていない。

- ・ 輸血後肝炎の予防について、最高の施策は、適正な輸血を行うことで、厳重な供血者の選択が重要なことはいうまでもないといし、非A非B型肝炎については、ウイルスの分離、同定もなされていないのが現状であり、B型肝炎の場合と同様な供血者の選択（HBV関連抗原抗体の証明）はできないが、alanine amino transaminase, CEAなどが、非A非B型肝炎で供血者、受血者ともに高値をとることから供血者の選択に資するところが大きいようであるとする。また、輸血後肝炎の予防として、受血予定者が輸血ないし血液製剤が必要なのかどうか、循環血液量增量剤で代用できいかどうか、患者の病態を的確に把握して的確な判断が必要である。

- ・ 外科領域では輸血は必須の治療法であるが、その副作用である輸血後肝炎は重大な問題点となっている。…輸血後肝炎の90%を占める非A非B型肝炎の病原体、抗原抗体系の解明が切に待たれる。
- ・ B型輸血後肝炎の遷延化および慢性化率33.3%に比べ著しく高率である。
- ・ 非A非B型肝炎ウイルスの分類、同定とともに本症の病態解明は急務である。

- 「ハリソン内科書」第9版（1982年・昭和57年、甲B医84） 壊死後性肝硬変症について以下のように解説されている。

壊死後性肝硬変症の病因は現在も不明であるが、疫学的な血清学的成績から多くの例でウイルス肝炎が先行する因子となっているものと考えられ、完成した壊死後性肝硬変の約5～20%の患者は血清学的検査でHBs抗原が陽性であり、一部の例では非A非B型ウイルス肝炎も関与していると考えられるが、A型肝炎は明らかな原因とはならない。

壊死後性肝硬変症の予後は、約75%の例では補助療法を行っても進行する傾向があり、食道静脈瘤からの大出血、肝性昏睡あるいは肝細胞

癌の合併症など1～5年後に死亡する。

- 倉井清彦ほか（「肝臓」掲載「HBs抗原陰性肝細胞癌に関する臨床的検討」；1982年・昭和57年，甲B医49）

東大の倉井らは、HBVの持続感染と肝細胞癌との関連については以前より数多くの報告があり非A非B型肝炎ウイルスと肝細胞癌との間に何らかの関連が推測されるが、現時点においては、その関連を明確にすることはできないとし、HBs抗原陰性の肝細胞癌をHBs抗原陰性慢性肝炎及び肝硬変症例との比較、並びにHBs抗原陽性症例との比較を行った。その中で、輸血歴について、HBs抗原陽性例では、全体に輸血歴を有する頻度は低く、各疾患群で明らかな差はなかったが、HBs抗原陰性例では、慢性肝炎145例中75例（51.7%）、肝硬変47例中16例（34.0%）、肝細胞癌51例中8例（15.7%）に輸血歴を認め、肝細胞癌例では、慢性肝炎及び肝硬変例に比してその頻度は有意に低かったとし、HBs抗原陰性例において、慢性肝炎及び肝硬変例では輸血時より現在までの期間、肝細胞癌例では輸血時より診断確定までの期間をみてみると、その年数はそれぞれ14.9±8.6年、19.3±6.7年、28.0±9.8年であったと述べている。倉井らは、考案の中で、輸血歴に關し、今回の成績では、HBs抗原陰性群において肝細胞癌例では慢性肝炎及び肝硬変例に比して輸血歴の頻度は有意に低く、よって輸血後肝炎に由来するものには一見肝細胞癌の発生が少ないという結果であったが、輸血を受けた時点より肝細胞癌発症までの年数は28.0±9.8年であり、慢性肝炎例、肝硬変例に比してその経過は長く、昭和30年代以降輸血が頻繁に行われた時期に輸血後に肝炎に罹患し、現在慢性肝炎、肝硬変になっている症例が、将来自かなりの割合で肝細胞癌の発症をみる可能性もあり、現時点で輸血後肝炎における肝細胞癌の発生率を評価することは難しいと述べている。

- 清沢研道ほか（「日本消化器病学会雑誌」掲載「非A非B型慢性肝疾患における輸血歴の意義について」；1982年・昭和57年，甲B医53）

信州大学の清沢らは、非A非B型輸血後肝炎70例のfollow-up studyと、非A非B型慢性肝疾患406例のretrospective studyを行い、非A非B型慢性肝疾患における輸血の意義を検討した。follow-up studyにおいて、非A非B型輸血後肝炎中、トランスマニナーゼが6か月以上遷延した例は45例（64.3%），このうち組織学的に5例が慢性肝炎活動型へ、5例が同非活動型へと進展していた。retrospective studyにおいて、非A非B型慢性肝疾患中輸血歴を有したのは慢性肝炎42.8%，肝硬変37.1%，原発性肝細胞癌13.2%であり、輸血時から診断確定までの期間は慢性肝炎13.6±8.1年、肝硬変17.8±10.3年、肝細胞癌23.4±7.0年であった。清沢らは、肝細胞癌については、輸血歴を有する症例は低率であるが、輸血時から非A非B型肝細胞癌確診時までの平均年数は23.4年であることから、輸血歴を有する非A非B型肝硬変症例の生存期間が長期になればなるほど肝細胞癌発生例が多くなることが予想されると述べている。そして、観察期間が短いこともあり、今後長期にフォローアップすれば、肝硬変が経験されることが予想されるとしている。

また、清沢らは、非A非B型の平均年齢は、B型に比しCH（記載者注：慢性肝炎）10歳、LC（同：肝硬変）9歳、HCC（同：肝癌）6歳と高齢であると報告している。

さらに、清沢らは、非A非B型輸血後肝炎から慢性肝炎、肝硬変を経て19年後に原発性肝細胞癌へ進展したと思われる1症例を報告し、この症例について、非A非B型肝炎ウイルスの病原性は弱いが長期にわたり感染が持続すれば肝病変が進展することを示しているとしている。



清沢らは、これらの成績から、非A非B慢性肝疾患においては、輸血による非A非B型肝炎ウイルスの持続感染が主要な原因の1つであることを示唆しているとしている。

○ 甲B医141（1982年・昭和57年）

Geretyらが、第IX因子製剤を肝炎のハイリスク製剤であると警告した。

○ 市田文弘ほか（「非A非B型肝炎」；1982年・昭和57年、甲B医90）

市田らは、散発性非A非B型急性肝炎、非A非B型輸血後肝炎及び非B型の慢性肝炎、肝硬変の追跡調査例の予後について教室の成績を中心に検討し、さらに非B型の慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌例の輸血歴、輸血後肝炎既往歴についてretrospectiveに検討した結果を述べている。

市田らは、49例の非A非B型輸血後肝炎について、血清トランスアミナーゼの経時的変動と肝機能異常の遷延化率を検討したところ、49例中29例（59%）が血清トランスアミナーゼは多峰性の経過を示し、そのうち28例（97%）が6か月以上にわたり肝機能検査成績の異常が持続し、一方、49例中20例（41%）は血清トランスアミナーゼが1峰性～2峰性の経過を示し、そのうち3例（15%）が6か月以上にわたり肝機能異常が持続していたとし、非A非B型輸血後肝炎では血清トランスアミナーゼの経時的変動が多峰性を示す症例が最も多く、その経過は1峰性～2峰性を示す例に比べて遷延化する傾向があったと述べている。また、教室の非A非B型輸血後肝炎の肝生検による病理学的転帰を検討した成績では、diagnosticあるいはsuggestive acute viral hepatitisと診断した13例中2例が慢性肝炎（活動性）、1例が慢性肝炎（非活動性）、8例が急性ウイルス肝炎、2例が非特異的反応性肝炎であったと述べ、さらに、この肝生検による組織学的転帰については、古田ら、矢野らは観察期間中肝硬変へ進展した症例は1例もなかっ

たと報告しているが、Knodellら、Koretzら、佐藤らは肝硬変ないし肝細胞癌への進展例を報告しており、非B型の慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌においては輸血歴が高い頻度で認められていることから、非A非B型輸血後肝炎の予後に関しては、古田ら、矢野らの報告よりもさらに長期間にわたる追跡調査が必要であると考えられると述べている。

市田らは、非B型の慢性肝炎及び肝硬変の予後については次のように述べている。

慢性肝炎から肝硬変を経て肝細胞癌が発生することは形態学的に証明されており、血清学的な立場から慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の一連の肝疾患がその進展過程において、B型肝炎ウイルスと密接な関係を有することが明らかになったが、非B型の慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌については、その診断は除外診断によるため、非A非B型肝炎ウイルスの役割は不明のままである。そこで、非B型の慢性肝疾患の進展に対する非A非B型肝炎ウイルスの果たす役割の一端を知る目的で、教室の非B型の慢性肝炎、肝硬変から肝細胞癌へ進展した症例を中心に検討した。慢性肝炎の転帰を約2か月から10年間に2回以上の反復肝生検によって病理組織学的に検討したところ、非B型慢性肝炎33例では、肝生検の病理組織像で改善を認めたものは7例（22%）、不变13例（39%）、悪化13例（39%）で、慢性肝炎から肝硬変へ進展した症例は33例中8例（24%）であった。一方、B型慢性肝炎の組織学的転帰を検討すると、改善3例（6%）、不变20例（43%）、悪化24例（51%）で、慢性肝炎から肝硬変へ進展した症例は47例中13例（28%）であり、慢性肝炎の組織学的転帰は非B型のそれとほぼ同様であった。

さらに、非B型の慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌例における輸血歴、輸血後肝炎既往歴について、非B型の慢性肝炎（活動型）では48例中17例（35%）が輸血の既往をもち、肝硬変では57例中15例（26%

%), 肝細胞癌では39例中9例(23%)であったのに対し, B型の慢性肝炎(活動性)では65例中6例(9%), 肝硬変では43例中3例(7%), 肝細胞癌では33例中2例(6%)であり, 非B型とB型との間には輸血歴の有無に明らかな差を認め, 非B型の輸血後肝炎では, 慢性肝炎(活動性)では17例中5例(29%), 肝硬変では15例中4例(27%), 肝細胞癌では9例中2例(22%)であった。また, 輸血から非B型の慢性肝炎, 肝硬変, 肝細胞癌の確定診断までの期間については, 慢性肝炎(活動性)は最短1年, 最長25年で, その平均期間は13.3年, 肝硬変は最短3年, 最長40年で, その平均期間は18.5年, 肝細胞癌は最短13年, 最長33年で, その平均期間は20.2年であった。この成績から輸血歴を持つ非B型の慢性肝炎(活動性), 肝硬変, 肝細胞癌は, 非A非B型輸血後肝炎を契機としてそれが慢性化へと進展したものか否かは不明ではあるが, 非A非B型輸血後肝炎の予後を正確に判断するには少なくとも10年から20年にわたる長期の経過観察が必要である。

市田らは, 論文の終わりとして, 非A非B型輸血後肝炎の中には, 肝機能異常が持続し, 慢性肝炎へ進展する症例が明らかに存在すること, 非B型の慢性肝炎, 肝硬変例の一部は肝細胞癌へ進展することが明らかになったとしつつ, しかし, これらの非A非B型肝炎の診断が除外診断であり, 起因ウイルスの分離・固定がなされておらず, そのウイルスの果たす役割は明確ではないが, 今回の追跡調査からは肝細胞癌の発生に対して非A非B型肝炎がその一翼を担っていることが明らかになったと述べている。

- 矢野右人ほか(「厚生省血液研究事業昭和56年度研究報告集」掲載「輸血後肝炎の発生率ならびに予後の検討」; 1982年・昭和57年, 乙B医136)

国立長崎中央病院の矢野らは, 5年以上の経過観察を行い, 経時的に組織学的検索を行い得た輸血後非A非B型肝炎10例について, トランスアミナーゼの変動と組織学的診断の推移から, 輸血後非A非B型肝炎からの慢性肝炎移行例ではトランスアミナーゼの動搖が年余にわたってみられるが, 短期間に肝硬変へと進展する例はみられないと報告し, 輸血後非A非B型肝炎の予後は5~7年間の経過では比較的良好であるが, その最終的予後は今後長期の経過観察が必要であるとまとめている。

- 矢野右人(「日本輸血学会雑誌」28巻掲載「輸血後肝炎」; 1982年・昭和57年, 甲B医327)

B型慢性肝炎の感染時期は幼少児期と考えられる現在, 問題となる肝障害発現までに数十年の月日が経過している。慢性化した非A非B型肝炎の予後につき進行性を示すものがわずかであることを指摘しながらも, これらtransaminaseの変動を示す群も, 予後を断定するには, より長期の観察が必要であると述べている。

また, 矢野は, 輸血後非A非B型肝炎は60~70%慢性化し, 長期間にわたる追跡調査から肝硬変, 肝癌への進展も確認されている, 輸血後非A非B型肝炎は高率に慢性化し, 肝硬変, 肝癌へも進展することからも, 輸血に当たっては, 肝炎の発症だけでなく, その長期予後についても考慮した上で安易な輸血は避けなければならない。非A非B型肝炎ウイルスの早い発見と, 血液銀行でのスクリーニングに使用できる測定法の開発が待たれるとしている。

- 矢野右人ら(「厚生省血液研究事業昭和56年度研究報告集」掲載「輸血後肝炎の発生率ならびに予後の検討」; 1982年・昭和57年, 乙B医136)

輸血後非A非B型肝炎の予後は5~7年間の経過では比較的良好であるが, その最終的予後は今後長期の経過観察が必要であるとしている。

- 古田精市ほか（「厚生省血液研究事業昭和56年度研究報告集」掲載「輸血後非A非B型急性肝炎の長期観察」；1982年・昭和57年，乙B医137）

信州大学の古田らは、昭和43年（1968年）から昭和55年（1980年）の12年間に輸血後非A非B型急性肝炎と診断した68例で全例1年以上の経過観察を行った。最高経過観察期間は13年であり、平均観察期間は40.6±28.7か月であった。観察成績は、トランスマミナーゼが1年以上異常が持続しているのは40例（58.8%）であり、トランスマミナーゼが遷延するも1～4年で正常化する例は13例であった。トランスマミナーゼが遷延し、発症後6か月以後に肝生検を施行し、長期的に組織学的経過を観察し得たのは22症例である。最終診断は7例で慢性肝炎活動型、4例で慢性肝炎非活動型、10例で持続性肝炎、1例で1年半後にはほぼ正常の肝組織への移行であった。

古田らは、以上の成績より非A非B型輸血後肝炎は肝機能の面からみると遷延例が多く、また長期にわたり遷延する例も多くみられるが、組織学的推移をみると肝硬変あるいは重症の慢性肝炎活動型への移行はなく、10年～20年以上の長期の観察がさらに必要であることが認識されたとまとめている。

- 水野元夫ほか（「肝臓」23巻掲載「非B型輸血後肝炎の臨床的検討」；1982年・昭和57年，丙共B医201）

岡山大学の水野らは、組織学的に慢性肝炎の像を確認した10例について、最長発症後7年まで経過観察した期間中、組織学的に肝硬変へ進展した症例は認められず、血液生化学検査また臨床所見の上からも、肝硬変への進行を疑わせる症例は観察されなかつたと報告している。しかし、それとともに、S-GPTが比較的動搖しながらも約5年以上の経過でchronic aggressive hepatitis (CAH) 2Aのまま進行しなかつ

た症例がみられる反面、発症後2年余りでCAH 2AさらにCAH 2Bへと急速に進展した例も認められ、このような症例では、今後肝硬変への進展の可能性が強く示唆されるものと思われる」と述べている。

また、水野らは、長期の予後を推測するためのretrospectiveな検討で、慢性肝炎では非B型で、B型に比し輸血歴、非B型輸血後肝炎歴が有意に多く観察されたが、肝硬変、原発性肝細胞癌では、B型同様非B型でも輸血歴、非B型輸血後肝炎歴を有するものは少數であったと報告しているが、清沢らは、肝硬変でも非B型では輸血歴を有する例を有意に多く認めていることに言及し、非A非B型輸血後肝炎は遷延化、慢性化しやすいものの、その長期予後は比較的良好なものと推測されるが、肝硬変への進展さらには肝癌の併発については、より長期の観察が必要と思われると述べている。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班昭和57年度研究報告」掲載「非B型輸血後肝炎について」；1983年・昭和58年，甲B医50）

信州大学の古田精市らは、非A非B型慢性肝炎についてB型慢性肝炎と対比して疫学的、臨床病理学的検討を行った。その結論の中で、慢性肝炎に占める非A非B型肝炎の相対頻度はB型肝炎よりも高率であり、我が国での慢性肝炎においては非A非B型肝炎が重要な位置を占めており、かつこれら非A非B型肝炎中の約40%に、既往に輸血歴がみられることより、輸血後非A非B型肝炎が本邦の慢性肝炎の成因として大きな役割を果たしているものと考えられ、これら非A非B型慢性肝炎の進行は緩徐であるが、肝硬変、肝癌への進展、発生もまれではなく、より長期の経過観察が重要であると述べている。

- 大林明ほか（「肝臓」掲載「輸血と肝硬変、肝細胞癌との関連についての臨床的学的研究」；1983年・昭和58年，甲B医51）

東京都立駒込病院の大林らは、成因不詳の肝硬変の多くは非A非B型肝炎ウイルスに起因していると推測されており、最近では、非A非B型輸血後肝炎が肝硬変、肝細胞癌にまで進行したとの追跡症例も少數ながら報告されていることから、非A非B型輸血後肝炎の一部は確実に肝硬変、肝細胞癌へと進展していると思われるが、多数例を対象とした長期的なfollow-up studyが完了していない現在、これのおおよその頻度すら判明していない、として、肝硬変症のうちで輸血を契機として非A非B型肝炎肝炎に起因したと考えられるものがどのくらいの頻度で存在しているか、また、それらの慢性肝炎を経て肝硬変、肝細胞癌に進展するまでの年数、さらに、肝細胞癌の併発頻度などを検討する目的でretrospective studyを行った。

その結果、成因不詳肝硬変、肝細胞癌症例の39.8% (43/108) が輸血歴を有しており、輸血から肝硬変及び肝細胞癌診断までの平均年数は、それぞれ17.3±7.5年、19.5±7.7年であった。輸血後肝炎が無症状で経過し、これらの疾患に進展することを示している。死亡例における肝細胞癌併発率は、輸血歴のあるもの57.1% (8/14)、輸血歴のないもの68.4% (12/19) で、いずれも高頻度であった。大林らは、これら及びその他の調査結果からすると、慢性化した非A非B型輸血後肝炎が長年の後に肝硬変、さらに肝細胞癌にまで進展する例の少なくないことを示唆している、としている。

- 原田英治ほか（「肝臓」掲載「非A非B型輸血後肝炎より肝硬変に進展した1例」；1983年・昭和58年、甲B医54）

東京都立駒込病院の原田らは、非A非B型輸血後肝炎から慢性肝炎を経て肝硬変にまで進展した症例の報告はいまだ数少ないとして、自らが非A非B型輸血後肝炎発症後3年4か月の経過で腹水を伴う肝硬変へと進展した1症例を報告している。

原田らは、考案において、非A非B型輸血後肝炎は一般にA型、B型の急性肝炎に比べて軽症に経過する反面、遷延化、慢性化する頻度の高いことが特徴的であり、内外の文献によるとその頻度は30~70%に及んでおり、肝炎の慢性化は当然肝硬変、更には肝癌へと進展する可能性を持っていると述べている。

- 織田敏次ほか（「臨床科学」掲載「ウイルス肝炎研究の現況と将来の課題」；1983年・昭和58年、甲B医202）

国立病院医療センターの織田らは、非A非B型肝炎について、我が国の現状は、輸血後肝炎の90%以上、散発性肝炎の約50%が非A非B型肝炎であると述べ、また、チンパンジーでの感染実験から症候性及び無症候性キャリアが存在し、成人でもキャリア化し、抗原抗体体系が異なる少なくとも2種類以上のウイルスが存在し、感染後に防御抗体が産生されることが明らかになっていると述べている。

- 平野寛ほか（「治療」掲載「クリニカル・カンファランス 慢性肝炎の治療・指導・管理（その1）」；1983年・昭和58年、乙B医138）

「治療」誌上の座談会において、川崎医科大学の平野は、慢性肝炎の予後について、慢性肝炎は、治癒しがたいが、多くの報告をみると、決して予後の悪い病気ではなく、むしろどちらかといえば予後はよく、多くの場合、日常生活に何ら差し支えない状態にまで改善し、また、場合によっては、組織レベルでも線維化を残すぐらいで治ることもあり得ると述べている。また、肝硬変、肝癌との関係については、慢性肝炎から将来肝硬変、肝癌へどれくらい進んでいくのかという数字が欲しいが、その明確な数値はあまりなく、人によっては10%という報告もあれば50%という報告もあり、三宿病院の上野は慢性肝炎の悪化が11%，新潟大学の市田は悪化が60%と報告しているが、平野の経験からする

と、慢性肝炎は決して予後の悪いものではないが、ただ反面では肝硬変から肝癌への進展もあり得ることを頭の中に入れて経過を厳重にみていく必要があると述べている。

- 横井泰ら（「日本輸血学会雑誌」30巻掲載「凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について」・1984年・昭和59年、甲B医73）

日本輸血学会の昭和59年（1984年）の総会では、フィブリノゲンなどの凝固因子製剤の投与によって術後肝炎が多発することが報告されている。

凝固因子製剤投与群の肝炎発生率は53%であり、凝固因子製剤非投与群の肝炎発生率は3%であること、フィブリノゲン製剤投与例に限れば14例中8例に肝炎が発生しており、57%で感染していたことが報告されている。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班昭和58年度研究報告」掲載「非A非B型肝炎分科会報告」；1984年・昭和59年、甲B医55）

非A非B型肝炎分科会報告では、非A非B型肝炎の臨床について、臨床的な特徴は、30～50%の遷延、慢性化率で、詳細な観察を続けていると、進展増悪例は少なくなく、中には肝細胞癌の合併をも考慮すべき点が強調されたとし、散発性の非A非B型肝炎を含め、長期の予後に關する検討は更に必要であると報告されている。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班昭和58年度研究報告」掲載「非A非B型肝炎例の長期経過観察による組織像の推移」；1984年・昭和59年、甲B医189、198、乙B医15）

信州大学の古田精市らは、以下のように述べている。

- ・ NANB型肝炎の遷延化例についての組織学（的）な長期予後を検

討した結果、35例中の15例に進行性の病像の推移を認め、そのうち8例が肝硬変に、4例には肝癌の発生を認めた。

- ・ このような成績は、非A非B型肝炎のうちでも長期間にわたる肝機能の異常を示した症例についての検討であり、非A非B型肝炎の全体像を反映しているとはい難いしながらも、成人における急性発症例のうちの少なからざる頻度において、このように病変が進展する例のあることは、B型肝炎ウイルスの成人の初感染例の経過とは著しく相違している。
- ・ 輸血後の非A非B型肝炎は散発例に比べて更に遷延化率が高く、その約50%が1年以上にわたって血清トランスマニナーゼの変動をみることを既に本分担研究者らは報告している。
- ・ 非A非B型肝炎ウイルスの持続感染の成立は実験的にもまた臨床医学の面からも既に確認されている点を考慮に入れれば、これら遷延化例における肝病変の進展には非A非B型肝炎ウイルスの持続感染が大きな役割を果たしているものと考えられ、かつ非A非B型肝炎ウイルスは、成人の初感染例においてもキャリア化しやすいことを示唆している。

- 吉澤浩司「ウィルス肝炎」（1984年・昭和59年、乙B1の2）  
現在までのところ、非A非B型肝炎ウイルス、あるいはそのマーカーを特異的に検出する血清学的方法は確立されるには至っていないとしている。

- 古田精市（「日本医事新報」掲載「非A非B型肝炎研究の現況」；1984年・昭和59年、甲B医91）

信州大学の古田は、非A非B型肝炎の疫学と臨床について、結語の非A非B型肝炎は散発性の例に比べて遷延化ないしは慢性化率が高く、Beermanら、清沢らによれば、1年以上の遷延化率は46～50%であるも

の、これら遷延化例について長年月にわたって経過を観察した報告はいまだに乏しいが、古田らが輸血後の非A非B型肝炎で、初回の肝生検により組織学的に急性肝炎と診断された後に遷延化傾向を示し、5年以上の経過観察中に2回以上肝生検を施行した症例についてみると、18例中6例が肝硬変に移行しており、さらに2例は肝癌にまで進展していたと報告している。さらに、古田は、HBVと肝癌発生との間には密接な関係があることが報告されているものの、非A非B型肝炎ウイルスと肝癌との関係に関しては、ウイルス自身が発見されていない現段階では全く解明されていないとしながらも、HBVの場合と同様、非A非B型肝炎ウイルスについてもその持続感染の成立が確認されていることや、非B型の肝硬変例においてもHBV感染例の肝硬変と同じ程度に肝癌発生がみられることより、非A非B型肝炎ウイルスがoncogene virusであるか否かは不明であるが、その持続感染と肝癌発生との間にも密接な関係があることは十分考えられると述べている。

○ 片山透（「輸血後肝炎」；1984年・昭和59年、乙B医54）

昭和55年（1980年）ころ、輸血量の増加傾向に伴い、肝炎が増加傾向にあったが、これは新鮮凍結血漿（FFP）の濫用が原因とするのが一致した見解とされていると記載している。

○ 吉澤浩司（「ウイルス肝炎」；1984年・昭和59年、甲B医188、乙B医1の2）

東京都臨床医学総合研究所の吉澤は、著書「ウイルス肝炎」において、輸血後非A非B型肝炎と慢性肝疾患との関係について、片山ら、Rakelaら、大林らの輸血後非A非B型肝炎の慢性化に関する報告を紹介し、これらの報告をまとめると、輸血後の非A非B型肝炎は、その原因は不明ではあるが他の感染経路による散発性の非A非B型肝炎に比べて慢性化する率が高いことが明らかになり、輸血後の非A非B型肝炎のうち、慢

性化した症例では組織学的にも活動型慢性肝炎の像を呈する例が比較的多くみられるとして、また、retrospectiveにみた場合、非A非B型の肝硬変、肝癌の例では、多くの例で過去に輸血歴があり、この2つの点を合わせて考えると、輸血後の非A非B型肝炎例で顕性あるいはsubclinicalに慢性の経過を辿り、長い年月の後に肝硬変さらには肝癌にまで進展する例が少なからず存在する可能性があることを示唆していると考えられると述べている。

また、吉澤は、非A非B型肝炎について臨床的観察の結果明らかになった事柄として、非A非B型肝炎は「感染性の因子」（ウイルス）の感染により発症すること、感染形式は血液を介した感染であること、B型肝炎ウイルスと同様に、外見上健康な非A非B型肝炎の持続感染者が存在すること、感染経路が明らかでない非A非B型肝炎例も含めて、非A非B型肝炎（特に輸血後肝炎例）は慢性化しやすい傾向があること、血中のHBs抗原陰性でS-GPT値が高い値を示す一群の人々の中に、非A非B型肝炎ウイルスの持続感染者が見出される率が高いこと、非A非B型肝炎は肝硬変、肝癌の成因の1つとなっている可能性があること、非A非B型肝炎には、2つ以上の病原ウイルスが存在するらしいことを列挙している。

○ 藤井良知（「医薬品研究」掲載「血漿分画製剤の評価法に関する研究班の報告」；1984年・昭和59年、甲B医144）

同報告は、①副作用の観察は特に注意深く行うべきこと、②自覚症状、他覚的所見、諸臨床検査を駆使し、経過記録を正確にとるべきこと、③肝障害等に関して臨床試験後も十分の期間をかけて追跡すること等が必要であるとしている。

○ 松浦寿二郎ほか（「肝臓」掲載「非A非B型急性肝炎の臨床的検討—輸血後肝炎を中心として—」；1984年・昭和59年、丙共B医20

4)

広島大学の松浦らは、非A非B型肝炎の長期予後に関し、非A非B型肝炎急性期より2年以上の経過観察を行いかつ少なくとも2回以上の肝生検を実施した10症例の肝組織学的変化を検討したところ、約10年間経過観察された時点において、いまだCAH(2B)、肝硬変へ移行した症例を認めなかった。松浦らは、長期予後に関しては非A非B型肝炎と慢性B型肝炎と比較すると、その予後は良好とする報告が多く、自験例からも、諸家の報告のごとく、非A非B型肝炎では、他の急性ウイルス性肝炎に比べ慢性化する確率は高く、この意味では予後は不良といえるが、慢性化後の長期予後についてはB型慢性肝炎に比べ比較的安定しており、その進行も緩徐である点から良好である可能性が示唆されたと述べている。もっとも、松浦らは、Realdiらは肝硬変への進展例を報告しており、また非B型肝硬変例には輸血歴を有する症例が多いことも事実であり、この点の解明には、さらに長期間のprospective studyの結果を待たねばならないと付言している。

- Colombo及びMannucciら（「加熱処理第VIII因子濃縮製剤による非A非B肝炎の伝播」；1985年・昭和60年、甲B医143）

60℃、72時間加熱処理された第VIII因子濃縮製剤を血友病患者に投与したところ、13例中11例が非A非B型肝炎を発症したと報告している。

- 宮本誠二ら（「基礎と臨床」19巻「濃縮第VIII因子製剤の加熱処理条件の検討」；1985年・昭和60年、甲B医99）

宮本誠二らは、非A非B肝炎伝播能をもつ血清を添加した第VIII因子製剤につき、60℃、72時間の乾燥加熱処理をしてもチンパンジーへの感染が防げなかつたと報告し、さらに、同論文は、60℃での乾燥加熱を行うのであれば、192時間程度の加熱が必要であるとも示唆している。

る。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「昭和59年度研究報告」、古田精市「非B型・B型肝細胞癌の核抗原に関する研究」；1985年・昭和60年、乙B医16）

非A非B型肝炎ウイルス(NANBHV)は肝癌の原因となり得るかは現在不明であるが、疫学的調査の結果からはその可能性を示唆する成績も少なからず存在する。また著者らも輸血後非A非B型肝炎から肝癌になるまで詳細に追跡できた症例を経験している。

- 飯野四郎（「埼玉県医学界雑誌」掲載「検査からみたウイルス肝炎の診断」；1985年・昭和60年、甲B医203）

東大の飯野は、非A非B型肝炎について、その約30%では慢性化し、しかも一見治癒したかにみえる症例であつても、その後再び活動化する例があるため、長期の経過観察が必要であるとし、また、非A非B型慢性肝炎について、その約50%には輸血歴があり、輸血後肝炎に由来したものと推定され、残り50%は散発性のものと考えられるとして、また、その予後について、非A非B型の場合、肝障害の進行はB型に比して緩徐であるものが多いが、それであつても、15～20年で肝硬変、20～30年で肝癌へと進展すると述べている。

- 古田精市（「日本臨床」掲載「非A非B型ウイルス肝炎」；1985年・昭和60年、丙共B医195）

信州大学の古田は、以下のとおり述べている。

- ・ 非A非B型肝炎について、HAV、HBV感染例の血清学的診断法が確立されるに及んで、輸血後肝炎例や、ウイルスによると考えられる散発性の急性肝炎例のうちA型肝炎にもB型肝炎にも属さない一連のウイルス肝炎が少なからず認められるようになり、これらの肝炎はその原因ウイルスが未だ分離同定されていないこと、並びに動物での

感染実験成績や種々の臨床易学的所見などより、少なくとも2～3種類以上のウイルスが存在する可能性のあることが推定されているとし、非A非B型肝炎についてその臨床、疫学的な調査、研究や動物での感染実験成績などにより、その全体像の外観が次第にみえ始めてはきたものの、それらがおののの事実や所見にどのようなウイルスがそれぞれ関与しているかという問題の核心については決定的な成果はいまだ全く得られていない。したがって、以下に述べる感染症としての非A非B型肝炎の問題は、感染因子が解明されている他の多くの感染症とは違って、種々の未知な感染因子により引き起こされた肝炎という疾患群についてであることをあらかじめ理解しておく必要がある。

- ・ (感染経路について) 大部分は非経口感染を主とした感染経路が推定されている。輸血や種々の血液製剤の注入後にみられるものがその代表例である。
  - ・ (ウイルスキャリアーについて) 非A非B型肝炎ウイルスの持続性キャリアー状態が成立していることは実験的にも確認されている。
  - ・ (キャリアーの人口頻度について) 大阪府勤務医会のメンバーによる輸血後肝炎の実態調査と予防対策に関する調査、研究報告によれば、…3～8%と推定されている。…非A非B型肝炎ウイルスキャリアーの頻度はHBVキャリアーのそれの2～5倍もの高率である可能性を示唆している。
  - ・ (臨床像として) 臨床経過については先にも触れたごとく、非A非B型肝炎は輸血後性、散発性ともに遷延化率が他の型のウイルス肝炎に比べ高率である。輸血後肝炎18例のうち6例は慢性肝炎からさらに肝硬変にまで進展しており、また3例に肝細胞癌の発生を認めた。
- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の

肝炎調査研究班昭和60年度報告」掲載「総括報告書」；1986年・昭和61年、甲B医92）

鈴木宏は、厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班昭和60年度報告の総括報告書中で、非A非B型肝炎の臨床について、非B型輸血後肝炎の発生率は、昭和53年（1978年）までは10～15%であったが、昭和54年（1979年）以降は約20%の高率に発生がみられ、増加の傾向にあり、その理由としては血液成分製剤の多用が推定されていると述べている。また、非B型急性肝炎の約20～40%に遷延、慢性化する傾向がみられ、長期経過観察例の中には肝硬変への進展例及び肝癌の合併例もみられており、肝硬変、肝癌に占める非A非B型肝炎の割合は、今後ますます増加するものと考えられると述べている。

- 厚生省難治性肝炎調査報告書における非A非B型肝炎分科会報告（甲B医93）

鈴木宏は、昭和60年（1985年）の厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班非A非B型肝炎分科会報告の中で、非A非B型肝炎の臨床について、輸血後非A非B型肝炎は高率に遷延、慢性化することが報告されているが、輸血によらない感染でも慢性化率は少なくなく、発症3年以上トランスアミナーゼの異常が持続する例では、以後改善する例はほとんどみられず、組織学的に肝硬変への進展が確認される症例も存在し、今後非A非B型肝炎による肝硬変、肝細胞癌の増加が予測され、非A非B型肝炎感染因子の同定が急務であると述べている。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班昭和60年度報告」掲載「非A非B型肝炎の長期予後および臨床疫学的検討」；1986年・昭和61年、甲B医199）

信州大学の古田らは、非A非B型慢性肝炎で肝硬変、原発性肝癌へ進展した症例のretrospective studyを行い、B型と対比検討した。肝硬

変へ進展するのに要する期間は、非B型慢性肝炎では、慢性非活動性肝炎から10.7年、慢性活動性肝炎から9.2年、小葉改築傾向を伴う慢性肝炎から9.6年で、他方、B型慢性肝炎では、肝硬変へ進展する期間は、慢性非活動性肝炎から14.0年、慢性活動性肝炎から8.5年、小葉改築傾向を伴う慢性肝炎から7.7年であった。肝癌へ進展するのに要する期間は、非B型慢性肝炎では、慢性非活動性肝炎から12.3年、慢性活動性肝炎から10.2年、小葉改築傾向を伴う慢性肝炎から10年で、B型慢性肝炎では、慢性活動性肝炎から8.1年、小葉改築傾向を伴う慢性肝炎から9年であった。以上の結果より、非B型はB型に比し、各組織像より肝硬変、肝癌への進展にそれぞれ長期を要する傾向にあったと報告している。

- 吉野泉ほか（「肝臓」掲載「輸血後肝障害の長期追跡調査研究」；1986年・昭和61年、甲B医96、丙共B医207、209）

国鉄中央保険管理所の吉野らは、昭和35年（1960年）から昭和39年（1964年）までの5年間に肺結核の手術に伴って輸血を受けた91例を対象（輸血群）とし、同期間に内科的治療のみを受けた肺結核患者77例を対照群（非輸血群）として、追跡調査し、20年後の肝疾患についての予後を検討したところ、約20年経過後の肝機能成績では、輸血群はZTTが有意に高値を示し、また、輸血後に急性肝障害を発症した例ではGPTとZTTが有意に高値を示した。また、肝疾患による死亡例は輸血群では6例あり、そのうち5例には輸血後急性肝障害の既往があり、非輸血群ではなかった。肝疾患死亡例6例の全ては輸血群に属し、さらにそのうち5例はPALI群（輸血後急性肝障害群）にみられ、全死亡の50%を占め、Non-PALI群の肝疾患死亡例が死亡の中で占める割合が8%であることからすれば、PALI群の肝疾患予後は極端に悪いものと考えられた。さらに一般人口とPALI群との

対比においても、PLC（原発性肝癌）及びLC（記載者注：肝硬変）は輸血群、特にPALI群に高いO/E比（観察値／期待値）を示し、この結果からも予後不良と判断された。以上の成績は、輸血後のNANB型急性肝炎の意義とその危険性を示したものと考えられた。…以上の結果から、輸血後NANB型肝炎の発症をみた症例の肝疾患予後は極めて不良であると推測された、と報告している。

吉野らは、非A非B型輸血後肝炎が慢性化しやすいことは大方の一致した見解であるが、その長期的予後については、なお意見の相違があり、Bermanらは1年以上肝機能検査異常が続いている輸血後非A非B型肝炎8例について肝生検を行なった結果、1例のみが早期の肝硬変を示し、2例がchronic persistent hepatitis（CPH）、5例がchronic active hepatitis（CAH）であり、CAHの4例は肝機能検査が正常化し、3例は改善したことより、非A非B型のCAHは他の原因によるCAHに比べ予後が良いとしているが、しかし一方で、非B型の肝硬変や肝癌では輸血を受けた症例が多く、輸血後に急性肝炎を発症した症例が肝硬変や肝細胞癌へ進展するとした報告が増加していると述べ、そして吉野らの本件成績について、輸血後急性肝障害群の肝疾患予後は極端に悪いものと考えられ、さらに、一般人口と輸血後急性肝障害群との対比においても、原発性肝癌及び肝硬変は、輸血群、特に輸血後急性肝障害群に高い観察値／期待値を示し、この結果からも予後不良と判断され、以上の成績は、輸血後の非A非B型急性肝炎の意義と危険性を示したものと考えられるとして、結論として、輸血後非A非B型肝炎の発症をみた症例の肝疾患予後は極めて不良であると推測されたと述べている。

- 大林明（「Progress in Medicine」掲載「輸血後肝炎」；1986年・昭和61年、丙共B医196）

国立療養所東京病院の大林は、以下のとおり述べている。

- 研究者たちの間では、非A非B型肝炎について、水系感染の経路をとる非A非B型ウイルスが複数存在し、また、血液を介して感染する輸血後肝炎にも非A非B型ウイルスが複数存在すると目されている。
  - また、輸血後肝炎をおこすNANB型ウイルスが2種類、あるいはそれ以上に存在することを示唆する知見として、① Mosleyらが、再感染により発症した臨床例を報告したことや、チンパンジー感染実験において、② Shimizuらが、2つの異なる感染材料（ヒト血清）から感染後の肝組織の電顕像で肝細胞内にそれぞれに異なった超微細構造物（粗面小胞体内の管状構造物と核内ウイルス様粒子）を見いだして感染材料をF株とH株とに区別したこと、③吉沢らが、2種類の感染材料による再感染実験、交叉感染実験から両者間に交叉免疫の成立をみなかつたことなどが挙げられる。
  - 輸血後肝炎では全血輸血（新鮮血、保存血）のみならず赤血球濃厚液、新鮮血血漿などの成分輸血でも頻発し、また、フィブリノーゲンのような血漿成分製剤によっても発生している。
  - これまでの報告からみると、非A非B型輸血後肝炎は発症から6か月以上、肝機能障害が持続する頻度は30～70%であり、報告者間に差はあるが、いずれにしても本症の慢性化は甚だ高率である。このような、いわゆる輸血後慢性肝炎には現在のところ、適切な治療法が見いだされていない。そして近年では、肝硬変、肝細胞癌にまで進行したとの追跡症例も報告されている。
  - この調査成績は、非A非B型輸血後肝炎は長年月の経過で肝硬変、肝細胞癌に進展する頻度が意外に高く、これの発生を予防できないかぎり、将来においても受血者は肝硬変、肝細胞癌の高危険集団であることを示唆するものであろう。
- 矢野右人ほか（「治療学」掲載「血液製剤 輸血と感染、その対策

#### a) 肝炎の感染」；1986年・昭和61年、丙共B医205）

国立長崎中央病院臨床研究部の矢野らが行ったprospective studyでは、10年間の経過観察例により肝硬変への進展例はなく、矢野らは、非A非B型肝炎として急性期を確認し得たものより肝硬変への進展例はごく少ないものと考えられると述べている。もっとも、矢野らは、prospective studyよりみると肝硬変移行例がほとんどないのに反し、肝硬変よりretrospectiveにみると輸血例が比較的多数存在することより、無症候性肝炎又は輸血直後肝機能正常例よりの進展例など、多数の肝炎が輸血起因により生じている可能性もあるとし、非A非B型肝炎ウイルスが発見されていない現在、根本的治療法はなく、輸血後肝炎の併発を考慮した上での輸血適応を慎重に決めなければならないとしている。

また、輸血後肝炎の問題点は…劇症肝炎の存在と、輸血後肝炎の中で主流を占める非A非B型肝炎が高率に遷延、慢性化し、病棲期間が長い疾患へと移行する点であるとしている。

#### ○ 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎研究班昭和61年度研究報告」掲載「総括報告書」；1987年・昭和62年、甲B医94）

岡博は、厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班研究報告の総括報告書中、非A非B型肝炎分科会の研究成果として、慢性肝疾患の原因として非A非B型肝炎の比重が増しつつあり、輸血歴の有無合わせて肝硬変症の6.3%，肝癌の4.7%に非B型肝炎ウイルスの関与が想定されており、輸血後肝炎についても昭和46年（1971年）以降B型は2.7%にすぎず、非B型は12.9%となっていると報告している。また、非A非B型肝炎の予後については、10年以上にわたり肝機能異常をみた症例は輸血後性、散発性のそれぞれ33.3%，25.0%であり、清水市に流行した非A非B型肝炎においても、6年後でもなお肝機能異

常を示す症例が 66.3% にみられ、これらの結果はいずれも、非 A 非 B 型が A 型、B 型と比較して遷延化しやすいことを示していると報告している。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎研究班昭和 61 年度研究報告」掲載「全国の国立病院関連施設における劇症肝炎アンケート調査に関する研究」；1987 年・昭和 62 年、甲 B 医 56）

国立王子病院の井上十四郎らは、全国の国立病院関連施設における劇症肝炎の発生状況についてアンケート調査を行った。A 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎の症例数と生存率は 2 例で 100%，B 型肝炎ウイルスでは 44 例で 25.0%，非 A 非 B 型肝炎ウイルスによるとと思われるものでは 64 例で 28.1% であった。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎研究班昭和 61 年度研究報告」掲載「非 A 非 B 型肝炎の臨床疫学的検討及び長期予後」；1987 年・昭和 62 年、甲 B 医 95、乙 B 医 17）

信州大学の古田らは、以下のとおり述べている。

- ・ 反復肝生検により 5 年以上非 A 非 B 型慢性肝炎を経過観察する組織学的転帰の retrospective study を行ったところ、17 例（14.9%）に改善がみられ、40 例（35.1%）は不变であり、57 例（50.0%）は悪化がみられた。5 年単位で区切った組織学的転帰をみると 5～10 年後には 27 例（41%）が不变で、25 例（38.5%）が増悪例であり、11～15 年、16～20 年と時間の経過と共に増悪例が 21 例（65.6%）、11 例（64.8%）とそれぞれ増加し、不变例は 10 例（31.3%）、3 例（17.6%）とそれぞれ減少していたことを報告している。古田らは、この成績について、

非 A 非 B 型慢性肝炎の反復生検による長期予後は経過とともに増悪する傾向がみられ、B 型慢性肝炎では sero-conversion がみられるとき組織学的に改善することが多いが非 A 非 B 型ではこのようなことは少なく、長期経過観察していると組織学的にも徐々に進展することが明らかになったと考察で述べている。

- ・ 非 A 非 B 型急性肝炎非輸血例の臨床疫学的検討の報告も行われており、昭和 61 年（1986 年）度発生の非 A 非 B 型急性肝炎非輸血例の特徴は、ほとんど治癒しており、6か月以上遷延化したのは 1 例 2.8% にすぎず、これについて古田らは、この遷延化率はこれまで報告されていた非 A 非 B 型肝炎急性肝炎非輸血例の遷延化率 10～30% に比し著しく低率であると述べている。
- ・ 非 A 非 B 型急性肝炎非輸血例は、過去 13 年間の平均では 45.8% を占め、遷延化率が高いことなども含め医学的に重要である。…非 A 非 B 型慢性肝炎の反復生検による長期予後は経過とともに増悪する傾向がみられたと述べている。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎研究班昭和 61 年度研究報告」掲載「非 A 非 B 型急性肝炎の長期予後に関する検討」；1987 年・昭和 62 年、乙 B 医 17）

新潟大学の市田文弘らは、非 A 非 B 型輸血後肝炎 82 例と非 A 非 B 型散発性急性肝炎 46 例について肝機能検査等の予後調査を行い、うち輸血後肝炎 16 例、散発性急性肝炎 13 例については反復肝生検による組織学的転帰を検討した。組織学的転帰の検討の結果、輸血後肝炎例、散発性急性肝炎例ともに約 30% に慢性肝炎への移行がみられた。市田らは、慢性化率について、反復肝生検を施行した症例のほとんどが経過遷延例であることから、全非 A 非 B 型急性肝炎例の慢性化率はもっと低いものと考えられると考察している。また、輸血後肝炎例の 38%，散発

性急性肝炎例の4.6%が非特異性反応性肝炎へと改善したことについて市田らは、非A非B型急性肝炎では組織所見で改善傾向を示しても、肝機能検査成績の正常化しない症例が多いものと思われると考察している。

- 古賀満明・矢野右人（「体質学誌」49巻掲載「加齢と肝疾患」；1985年・昭和62年、甲B医328）

肝疾患の診療の対象は加齢とともに急性肝炎から慢性肝炎、肝硬変、肝癌へと移行し…中高年齢に向うに従い非B型肝炎が主体をなしていると記載されている。

- 内海勝夫ほか（「肝臓」掲載「非B型慢性肝炎の予後—B型慢性肝炎との対比—」；1987年・昭和62年、甲B医200）

千葉大学の内海らは、過去20年間に1年以上の間隔をおいて2回以上の組織学的検索を行った慢性肝炎72例についてB型、非B型に分けて比較検討したところ、慢性持続性肝炎症例では、B型は14例中7例が慢性活動性肝炎に進行したのに対し、非B型は9例中1例も悪化はなく、慢性活動性肝炎症例では、B型22例中11例（50%）が平均4.4か月で、非B型27例中11例（40.7%）が平均7.5か月で肝硬変へ進行し、B型がより早期に肝硬変に進行した。さらに内海らは、1回肝生検を行った311例について追跡調査を行ったところ、肝硬変症例の肝癌発生率は、B型がやや高い傾向にあったが、肝癌発見までの期間はB型、非B型ほとんど同じであり、肝硬変の累積生存率もB型、非B型で差はなかった。内海らは、以上の成績より、B型慢性肝炎は、非B型に比べて肝硬変、肝癌への進行が早いと考えられるが、その差は病変の進むにつれて少なくなると考えられると述べている。

- 「新訂第3版内科学書」（1987年・昭和62年、甲B医190、乙B医14）

「新訂第3版内科学書」には、非A非B型肝炎ウイルスについて、HBVと同様に血液を介して感染し、持続感染者が存在すると推定されていること、散発性急性肝炎の約50%及び輸血後肝炎の約95%が非A非B型肝炎と記載されている。また、慢性肝炎について、非A非B型肝炎の実態はまだ明確ではないが、急性非A非B型肝炎の約10~20%が慢性肝炎に移行しており、我が国の慢性肝炎患者のうち約30%がB型肝炎で、残りの大部分は非A非B型肝炎と考えられていると記載されている。さらに、慢性肝炎の経過、予後について、非活動性肝炎の予後は良好で、大部分は非活動性のまま経過するか治癒するが、一部に活動性に移行するものがあり、活動性の肝炎では数年ないし数十年の経過で肝硬変に移行する例が多いが、一部には非活動性に移行する例もあると記載されている。

- 上田ほか（「内科学」第4版；1987年・昭和62年、乙B医8）

- ・ HAV, HBV以外の肝親和性ウイルス感染による急性肝炎と考えられている、原因ウイルスは2種類以上存在することが推定されている。
- ・ 慢性肝炎から肝硬変への進展率については、20~30%とされ、30~40%は組織学的に明らかに軽快する。
- ・ 持続性肝炎は通常、数年の経過をたどるが最終的には治癒するといわれる。

- 「今日の内科学（第2版）」（1987年・昭和62年、甲B医191、乙B医30）

- 非A非B型肝炎について、以下のように記載されている。
- ・ HBVに類似した肝炎ウイルスないし感染因子が存在することは、現在輸血後肝炎の95%以上は非A非B型肝炎であることから確実で、最近ではチンパンジーへの感染実験の成功が報告されている。ま

た、非A非B型肝炎の経過、予後は、A型肝炎やB型肝炎と並列に論することは非A非B型肝炎は複数の感染因子に原因することから適当でないと思われるが、除外診断にて診断した散発性非A非B型急性ウイルス肝炎の10～30%，輸血後非A非B型急性ウイルス肝炎の約半数が遷延化ないし慢性化すると考えられている。

・ 肝硬変について、以下のように記載されている。

肝硬変は慢性肝障害の終極の病態と考えられるので、肝障害を起こすすべての因子がその原因になり得、そのうち最も重要なのは肝炎ウイルスとアルコール乱用である。その経過、予後は、肝硬変と診断されてからの50%生存期間は3～4年で、腹水出現後の予後は昭和27年（1952年）以前の1年生存率は30～40%であったが、最近では60%以上に改善している。我が国の近年の肝硬変患者の死因は、消化管出血45%，肝細胞癌合併21%，肝性昏睡19%，その他15%である。

・ また、同書には、慢性肝炎について、以下のように記載されている。

H Bs 抗原の陽性率は30～50%で、非活動性ではそれより低率である。A型肝炎ウイルスは慢性化に関与しないので、H Bs 抗原陰性の慢性肝炎の多くは、非A非B型肝炎ウイルスが関与すると推測される。慢性肝炎のうちの輸血歴のあるものは約40%である。急性肝炎の遷延化率はB型肝炎より非A非B型肝炎で高く、非A非B型肝炎のうち特に輸血後肝炎では慢性肝炎へ移行する例が多い。慢性肝炎の経過、予後は、慢性肝炎（活動性）から肝硬変への進展は20～30%にみられ、慢性肝炎の診断後2～10年の経過の後移行するが、30～40%は組織学的にも明らかに軽快する。

○ 朝倉書店「内科学」第4版（1987年・昭和62年、乙B医8）

持続性肝炎は通常、数年の経過をたどるが最終的には治癒するといわ

れるとされている。

○ 清沢研道（「治療学」掲載「慢性肝炎 非A非B型肝炎の病態」；1987年・昭和62年、乙B医11）

信州大学の清沢は、非A非B型肝炎の輸血歴について、非A非B型肝炎の中には慢性化例がみられることが知られており、特に輸血後肝炎では約50%が6か月以上、40%が1年以上血清トランスアミナーゼ値が変動を示し、組織学的にも慢性肝炎へ移行し、一方、初診患者で、慢性肝炎、肝硬変、肝癌と診断された症例のうち、既往に輸血あるいは血漿製剤の投与された経験のあるものはB型に比し有意に高いことから、このような患者の慢性肝炎の原因を過去の輸血歴に求めても不自然ではないと述べている。また、清沢は、非A非B型、B型慢性活動性肝炎の組織学的予後について、B型では肝硬変、肝癌へ進展した悪化例が46%，慢性非活動型ないし非特異的反応程度の所見へと改善がみられたものが34%，不变が20%であったのに対し、非A非B型では悪化33%，軽快24%，不变43%であり、軽快例が極めて少ないとし、また、非A非B型肝炎では、組織学的に不变例が多いが、血清トランスアミナーゼが長期にわたり異常を示すことを考慮すると、観察期間を延長すれば、肝硬変移行例が増加することが予想されると述べている。

○ 志方俊夫（「日本臨床」掲載「非A非B型肝炎の研究：最近の動向」1987年・昭和62年・丙共B医202）

日大の志方は、非A非B型肝炎の臨床について、以下のとおり述べている。

・ B型肝炎に極めて類似しており、一過性の感染で急性肝炎を起こすだけでなく、持続感染によって慢性肝炎、肝硬変、そしておそらく肝細胞癌、キャリアなど多彩な肝病変を引き起こすと考えられるが、非A非B型肝炎はB型肝炎よりも臨床症状は軽いが慢性化率は極めて高

く、1年以上遷延して慢性肝炎に移行する率は30%以上と考えられる。もっとも、この場合の慢性肝炎はB型肝炎の慢性肝炎より一般的に軽く、非活動性のものが多く、肝硬変に進展するにしても20年～30年と長い期間を必要とする症例が多いと考えられ、さらに10年して肝細胞癌が発生するのであろうが、非A非B型肝炎ウイルスと肝細胞癌の関係はまだ推測にとどまる。

- ・ (疫学として) 非A非B型肝炎が輸血で伝播するということはB型肝炎同様ウイルスの持続感染によるキャリヤーがいるということであり、慢性肝炎、肝硬変も当然引き起こし得ると考えられるからである。持続感染があれば肝細胞癌との関係も当然考えなければならない。
  - ・ 戦後盛んに輸血がなされるようになり、当時B型肝炎ウイルスだけではなく非A非B型肝炎ウイルスに感染した人々が多く、それから30年たって肝細胞癌がはじめたのではないかとも考えられるのである。
  - ・ 非A非B型肝炎は少なくとも2種類ある。一つは主として輸血で伝播するもので、輸血や血液製剤を大量に使用する先進国に多く、ある種の医原性疾患と考えられる。現在、輸血後肝炎の大多数を占めているが予防の方法はまだない。この非A非B型肝炎は日本では輸血を受けない人にもかなり起こり、肝硬変、肝癌までゆくので重大な問題である。
  - ・ 非A非B型肝炎について、50歳、60歳という高年齢層の人が手術などに際して輸血を受け、輸血後の非A非B型肝炎になっても、肝癌ができるまでに30年かかればその前に天寿を全うするということになり、あまり心配はないが、若い人の非A非B型肝炎は、その慢性化しやすいことからかなり恐い病気といえるであろう。
- 太田康幸ほか(「内科MOOK」掲載「非B型肝炎から肝硬変への進展」

; 1987年・昭和62年・丙共B医203)

愛媛大学の太田らは、肝硬変の成因としてのウイルス肝炎について、太田らが調べた限りでは、非B型肝炎より肝硬変への進展についての報告論文の数は予想以上に少なかったとし、その理由の一つとして非B型肝炎の診断がいまだにA型及びB型肝炎の除外診断の域を出す、その存在が明らかにされてからの歴史がB型に比べて浅いことによるものであろうと推測している。そして、このような除外診断によらざるを得ない非A非B型肝炎の診断の現状では、非B型肝炎と肝硬変との因果関係を論ずる上で、曖昧さを免れることができないとして、幾分でも正確さを期すならば、輸血歴を有し、かつ非A非B型肝炎としての所定の潜伏期をもって発病した症例についての追跡調査、特に腹腔鏡下肝生検検査施行例についての検討が理想と思われると述べている。

また、太田らは、自験的8例について調べたところ、20.4±6.0年を経て肝硬変へ進展したと思われる成績を得たと述べている。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班(「厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班昭和62年度報告」掲載「非A非B型肝炎分科会報告」; 1988年・昭和63年、甲B医97)

信州大学の古田精市らは、非A非B型慢性肝炎例について肝生検による組織学的予後をB型慢性肝炎と比較検討し、また、輸血あるいは非A非B型散発性急性肝炎から肝硬変及び肝癌に進展する期間について検討した。

各調査の成績は、非A非B型慢性肝炎の組織学的予後については、非A非B型はB型より進展増悪に長期間を要し、16年以上followしてもなお組織学的に変化のみられない症例が20%認められた。また、肝硬変及び肝癌への進展期間については、retrospectiveに輸血後例では肝硬変17.6年、肝癌23.8年、散発例では肝硬変14.8年、肝癌

23. 3年であった。

- 山本祐夫ほか（第15回犬山シンポジウム「HBs抗原陰性慢性肝疾患の転帰—特に肝細胞癌発生と背景因子—」；1988年・昭和63年、甲B医98）

大阪社会医療センターの山本らは、除外診断により非A非B型慢性肝疾患を選定し、肝細胞癌発生を中心とする転帰を検討した。非A非B型慢性肝疾患113例の長期追跡では肝細胞癌は7例に確認され、輸血既往別では、輸血既往（+）群3.4%，輸血既往（-）群7.1%で、輸血既往（+）群に低値であった。山本らは、この成績について、輸血既往例における肝細胞癌の発生は輸血から25年以上経過した時期に発生しており、また大半が慢性肝炎の確認後10年以上経過した時期に認められており、この成績は慢性肝炎における肝細胞癌の発生を検討するには少なくとも10年以上の追跡調査が必要であることを示しており、また、輸血による非A非B型肝炎ウイルス感染が病因とした場合、輸血によるウイルス感染から肝細胞癌の発生には20年前後の長年月を要することが想定され、小林ら、古田らもほぼ同様な成績を報告していることから、今回の追跡調査の平均観察期間10年未満では特に輸血既往例では観察期間が不十分となり肝細胞癌発生率が低く算出されている可能性があると述べている。

また、肝硬変140例（非B型112例、B型28例）を経時に追跡した肝細胞癌発生率のprospective studyでは、非B型肝硬変において輸血既往（+）群は輸血既往（-）群に比べ明らかに肝細胞癌発生が高率であった。山本らは、この成績について、輸血による非A非B型肝炎ウイルスの持続感染が肝細胞癌発生の高危険因子となっている可能性を示すと述べている。

- 市田隆文ほか（「日本臨床」掲載「非A非B型肝炎の遷延、慢性化お

よび肝細胞癌への移行」；1988年・平成63年、乙B医139）

新潟大学の市田らは、非A非B型急性肝炎の遷延化、慢性化の検討には、prospective studyとretrospective studyの異なった2つの研究方法があり、prospective studyはその性質上現時点で最も信頼され得る臨床研究であるが、今のところ各施設とも臨床経過観察期間が短く、十分に予後を判断するのは困難であるしながらも、既に15年以上の経過観察から肝硬変や肝細胞癌を見出している施設もあり、また、非A非B型慢性肝炎の時期からの5年以上の経過観察で肝硬変及び肝細胞癌への移行例の報告があり、非A非B型慢性肝炎の遷延化、癌化への進展も十分に考慮されると述べている。一方、retrospective studyでは現在までに数多くの施設からの報告があり、B型肝炎ウイルスマーカー陰性的肝細胞癌の増加の指摘があると述べている。

市田らは、prospective studyにおける非A非B型急性肝炎の輸血例の慢性化について、形態学的診断に基づいたprospective studyは極めて少数であり、評価するにはあまりにも少なすぎると述べた上で、自験例では約17年間の組織学的推移の追跡できた16例中5例（31%）に慢性肝炎への進展を認めたが肝硬変への進展ではなく、太田は10年間の観察で6例中4例（67%）、矢野は10年間の観察で26例全例に慢性肝炎への進展を認め、Koretzは10年間に69例中21例（33.3%）の慢性肝炎進展例と4例（6%）の肝硬変への移行を認め、谷川は20年間に25例中7例（28%）に肝硬変への進展を認めたことを紹介し、さらに、これらの成績はいずれも肝機能検査成績に持続異常を呈している例を対象としているため、全体の母集団からみると遷延化率に比べ低率になり、また、輸血例を対象母集団とするとますます低頻度になると推測されると述べている。さらに、prospective studyにおける肝細胞癌への進展について、自験例では、17年間の観察で非A非B

型輸血後肝炎 16 例中 1 例 (6%) に肝細胞癌の進展をみたが、prospective studyにおける非A非B型急性肝炎から肝細胞癌への進展はまだ報告がなく、その実態は不明であると述べている。

市田らは、retrospective studyにおける非A非B型慢性肝炎の進展・増悪について、非A非B型慢性肝炎の多くは不变例であるが、B型慢性肝炎に比べてその進展に時間を費やすようであり、その進展率は観察期間が長ければ長いほど高くなるようでもあると述べている。また、retrospective studyにおける肝細胞癌への進展について、症例数が少數であり、数%に肝細胞癌への移行を認めるにすぎず、B型慢性肝炎からの肝細胞癌進展に比べると、明らかに少數でありかつ長期間の年月が必要のようであると述べている。さらに、retrospective studyにおける非A非B型肝細胞癌については、輸血に成因を求める非A非B型肝細胞癌は平均約 10% 前後にみられ、輸血からの期間は約 22 ~ 25 年と考えられるが、これらのretrospective studyはprospective studyに比して説得力に乏しいまだ明瞭な解答は得られないが、非A非B型肝炎ウイルス関連肝細胞癌の存在は示唆されるものと思われると述べている。

- 黒田博之（「順天堂医学」掲載「輸血後肝炎」；1988年・昭和63年、乙B医53）

・ 順天堂大学の黒田は、輸血後肝炎の予後について、輸血後肝炎の多くが、慢性肝炎、肝硬変、肝癌という経過をたどり、非A非B型慢性肝障害では輸血歴が 43%，輸血後肝炎の発症歴が 20% に認められ、肝硬変では輸血歴が 37%，輸血後肝炎の発症歴が 27% に認められているとし、また、慢性肝障害者で、HBs 抗原・抗体系陰性者の輸血歴のピークを検討すると、慢性肝炎では 5 年前、肝硬変では 10 年前、肝癌では 15 年前に輸血の既往のピークがあり、また、現在約 30 年前に肺結核の手術時に多量の輸血を受けた人たちが、肝硬変・肝

癌のハイリスク者といわれ、慢性疾患より考えると輸血というものは、15 年から 40 年後に肝硬変や肝癌を作るものと推測され、そのことを考えて輸血という治療法を選択しなければならないと述べている。

・ 輸血による非A非B型肝炎感染は、排除できないものであり、救命のためには感染もやむを得ない場合があり得るとされており、その結果、輸血後肝炎そのものは、HBs 抗原検査によるドナースクリーニングが行われても、10 ~ 20% の高率で発生していたとされている。

- 厚生省広報誌（「厚生」；1988年・昭和63年、乙B医12）

国立病院医療センターの織田敏次は、「厚生」のB型肝炎特集におけるB型肝炎対策をテーマにした座談会の中で、非A非B型肝炎について、来年（昭和63年）に日米の肝炎会議があるが、非A非B型肝炎については先方も話題提供者なしと書いてきており、ちょっとお手上げみたいな状態であると述べている。

また、織田は、我が国の場合、東京辺りでは A型、B型、非A非B型が 2 対 3 対 5 ぐらいの比率であって、半分はまだ知らないウイルスであるというところに我が国非常に大変なところがあり、この対策が大変であると述べ、また、アルコールの陰に非A非B型肝炎がないとは限らず、また非A非B型肝炎は長い間には結構発癌することから、早くウイルスを見つけねばならないが、今ひとつというところであるとも述べている。

- 片山透（「外科診療」掲載「輸血後肝炎」；1988年・昭和63年、乙B医13）

国立療養所東京病院の片山は、輸血後非A非B型肝炎は、B型肝炎に比べて自覚症状は軽く、患者自身は発病に気づかないことすらあり、黄疸、生化学検査値も平均して軽く、劇症肝炎となることも極めて少ないにもかかわらず、今日問題となっているのは、それが高率に慢性化し、

さらに肝硬変、肝癌に進む例があるからであり、自験例では、半年以上経過を観察できた症例の6割が遷延化、慢性化していると述べている。また、片山は、昭和40年（1965年）から昭和54年（1979年）の間に起こった輸血後非A非B型肝炎の遷延例で肝生検を5年以上の間隔で施行し得た20例の長期予後について、うち3例が肝炎発症後15～20年の間に肝硬変を基盤に有した肝細胞癌で死亡し、そのほか4例が肝硬変を発症したとする信州大学第2内科の報告に触れ、このような理由で、輸血による非A非B型肝炎が社会的大問題となっていると述べ、しかしながら、非A非B型肝炎はその病原体ウイルスもウイルス関連マーカーも決定していないので、現在のところ有力な予防対策がないことはいうまでもないと述べている。

- 矢野右人ほか（「第15回犬山シンポジウム ウィルス肝炎のトピックスー発生機序・転帰・腫瘍マーカー」掲載「非A非B型肝炎の長期予後」；1988年・昭和63年・丙共B医206）

国立長崎中央病院臨床研究部の矢野らは、以下のとおり述べている。

- ・ 輸血後非A非B肝炎で急性期に肝生検を行い、その後経過組織像を観察し得た26例において、トランスアミナーゼは遷延化例でも長期観察で次第に安定化へ向かう傾向が多いが、組織所見でもchronic persistent hepatitis (CPH) を持続するものが多く、chronic aggressive hepatitis (CAH) 2Aの段階に至っても、さらに経過観察中にはCPHへ移行するものが多くprospective studyでの観察で輸血後非A非B型肝炎からCAH 2Bに移行したものは1例にすぎず、経過観察を行っている輸血後非A非B型肝炎より通常型での肝硬変移行例はみられなかったとし、肝機能変動が著しいわりには予後が良好な肝炎が大多数であると考えられる。
- ・ 非B型肝炎291例中現時点での肝硬変進展を確認したのは22例

7. 6%で発癌例は9例 3. 1%である。

- ・ retrospectiveにみると非A非B型慢性肝炎あるいは肝硬変が多数存在し、B型肝炎が立証されているものは慢性肝炎の1/3にすぎない。
- ・ 矢野らは、まとめとして、輸血後非A非B型肝炎は経時的肝生検組織像より比較的良性の経過をとり、慢性活動性肝炎 (CAH) 2Bへの進行例はほとんどみられなかつたとするが、一方で、retrospectiveにみると慢性肝炎の60%以上は非A非B型肝炎と思われる症例であり、急性肝炎のprospective studyと慢性肝炎のretrospective studyの間に大きな差がみられると述べ、この考え方として慢性肝炎へ至る非A非B型肝炎の母数は著しく大きなものであり、急性肝炎として観察しているのはほんのわずかな部分であるため、多数例の集積により慢性肝炎へ移行する例が確認される可能性があることと、B型急性肝炎が慢性肝炎には至らずB型慢性肝炎が原発性慢性肝炎のような方で進行するような非B型慢性肝炎が存在することも考慮しなければならないと述べている。

- 古田精市ほか（「第15回犬山シンポジウム ウィルス肝炎のトピックスー発生機序・転帰・腫瘍マーカー」掲載「非A非B型慢性肝炎の長期予後」；1988年・昭和63年・丙共B医208）

信州大学の古田らは、非A非B型慢性肝炎の組織学的予後に関する検討を行い、その考案の中で、以下のことを述べている。

- ・ 我が国において非A非B型慢性肝炎の長期予後、とりわけ肝硬変、肝癌への進展増悪に関しては昭和61年秋の第28回日本消化器病学会大会のパネルディスカッションにおいて取り上げられたが、いまだに統一した意見の一一致をみていない。
- ・ 一般的に非A非B型急性肝炎のprospective studyでは肝硬変ま

で進展した症例の報告は少ない。一方、肝硬変や肝癌ではHBVによると考えられる例よりもHBVによらない症例の方が多く、後者の例では非A非B型肝炎と密接な関係のあることが推定されているが、しかし実際に非A非B型慢性肝炎から肝硬変、肝癌までの経過を多数例について組織学的に観察した報告は少ない。

- ・ 同論文では、非A非B型慢性肝炎150例を、5年から22年（平均9.6年）の経過観察した結果、「進展増悪している群」は73例（48.7%）とされ、B型肝炎（対象症例76例）については進展例43例（56.6%）と報告されている。
  - ・ B型肝炎の進展例に関しては非A非B型はB型ほど高率ではないものの経過観察期間が～10年、～15年、～16年以上になるにしたがい、それぞれ38.4%，64.1%，65.0%と増悪症例が着実に増加する傾向がみられた。
  - ・ 非A非B型慢性肝炎の中でC1Hより肝硬変まで進展する期間は平均10.8年であり、肝細胞癌まで進展する期間は平均14.3年であった。次に、CAHでは肝硬変に進展するのに平均7.4年、肝細胞癌と診断されるまでの期間は平均10.7年であった。CAHc-LDでは肝硬変に進展するのに平均4.0年、肝細胞癌と診断されるまでの期間は平均8.1年であった。
  - ・ 今回の古田らの成績では非A非B型慢性肝炎はB型慢性肝炎と比較し肝硬変、肝癌への進行が緩徐でかつ組織学的に改善することが比較的まれであることが示された。
- 片山透（「厚生省血液研究事業昭和63年度研究報告集」掲載「III 輸血後肝炎に関する研究班総括研究報告書」；1989年・昭和64年、乙B医9）
- 国立療養所東京病院の片山らは、米国で開発・発表された抗C-10

IgG抗体の検討を行ったところ、非A非B型肝炎症例の過半数に特異的に証明されるとともに、供血者の中からもこれに対応して陽性のものが確定でき、我が国の輸血後肝炎の半数以上がこれで説明がつくことが分かったと述べている。

また、輸血後非A非B型急性肝炎の肝機能異常が遷延すると組織所見も増悪傾向を示す、発症1年目でほぼ全例が慢性肝炎へと進行する、また10年以上経過すると肝硬変へ移行する症例が出現していく。さらに、20年以上すると肝細胞癌が発生していると述べている。

- 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班（「厚生省特定疾患難治性の肝炎研究班昭和63年度研究報告」掲載「非A非B型急性肝炎の長期予後に関する追跡調査」；1989年・昭和64年、乙B医18）

新潟大学の上村朝輝らは、非A非B型輸血後肝炎58例について肝機能検査等の予後調査を行い、うち16例については反復肝生検による組織学的転帰を検討した。組織学的転帰の検討の結果、約30%に慢性肝炎への移行がみられた。上村らは、慢性化率について、反復肝生検を施行した症例のほとんどが経過遷延例であることから、全非A非B型急性肝炎例の慢性化率はもっと低いものと考えられると考察している。また、約4割の症例は非特異性反応性肝炎へと改善したことについて市田らは、非A非B型急性肝炎では組織所見で改善傾向を示しても、肝機能検査成績の正常化しない症例が多いものと思われると考察している。

- 井上長三・矢野右人（「医学のあゆみ」掲載「C型慢性肝炎の経過と予後」；1989年・平成1年、甲B医329）

矢野は、「肝硬変進展例における経時肝生検組織像の推移」と題するグラフを挙げる。

- 西岡久壽彌（「診断と治療」掲載「輸血後肝炎・肝癌予防のアプローチ」；1990年・平成2年、甲B医192）

日本赤十字社中央血液センターの西岡は、肝炎連絡協議会非A非B型肝炎研究班と日赤中央血液センターとで、HCV抗体の特異性を急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝癌で調べたところ、HCV抗体陽性の急性肝炎37例ではその30例(81.1%)が慢性化していたのに対し、HCV抗体陰性の急性肝炎では25例中6例(24.0%)しか慢性化しなかった。また、HBs抗原陽性の慢性肝炎252例中13例(5.1%), 肝硬変123例中13例(10.6%), 原発性肝細胞肝癌76例中12例(15.8%)がHCV抗体陽性であるのに対し、HBs抗原陰性の慢性肝炎262例中200例(76.3%), 肝硬変159例中106例(66.7%), 原発性肝細胞肝癌105例中80例(76.2%)がHCV抗体陽性であったと報告している。西岡は、このことから、急性非A非B型肝炎から慢性肝炎へ、慢性肝炎から肝硬変へ、肝硬変から肝癌への一連の疾患がHCV抗体陽性と関係があることが明示されたと述べている。

また、慢性肝炎、肝硬変、肝癌980例中の輸血の前歴を調べたところ、HCV抗体陰性、HBs抗原陽性の症例416例中、発病前に輸血の前歴のあるのはわずか3.9%であるのに対し、HCV抗体陽性群424例では、44.6%に輸血の前歴があり平均26.9±10.0年をおいて肝癌となっていると報告している。

- 西岡久壽彌（「最新医学」掲載「輸血後肝炎の予防」；1990年・平成2年、甲B医193）

日本赤十字社中央血液センターの西岡は、厚生省輸血後肝炎研究班が実施した昭和51年（1976年）から昭和62年（1987年）の3437例の被輸血者の追跡調査で、輸血後非A非B型肝炎は、3437例中621例(18.1%)に発症し、年間約20万人と推定される一方で、我が国における肝癌死は昭和51年（1976年）ころから急増

を続け、急増しているのはすべて非B型であり、非B型の肝硬変、肝癌には、その40%に輸血の前歴があり、また輸血後非A非B型肝炎から肝硬変、肝癌に進むことも指摘されていたと述べている。

また、平成元年（1989年）2月～3月に、厚生省肝炎連絡協議会の5施設が蒐集した臨床検体及び日赤の献血された検体約2万について中央血液センターでHCVAbを検査したところ、輸血後肝炎と肝癌の関連について、以下の①ないし⑤の所見が示されたと述べている。

①輸血後非A非B型肝炎41例を6か月以上追跡すると75.6%がHCVAb陽性であった。②HCVAb陽性の急性肝炎は輸血後、散発性を問わずその80%が慢性化し、HCVAb陰性のものは24～25%にすぎない。③HBs抗原陰性の慢性肝炎262例、肝硬変159例、原発性肝癌105例中、それぞれ76%，67%，76%がHCVAb陽性であった。④HBs抗原陽性の慢性肝炎255例、肝硬変123例、肝癌105例については、それぞれ5%，11%，16%と病気が進むに従ってHCVAb陽性率が増加し、HBVとHCVの二重感染が肝癌への進展となり関係が深い可能性が示された。⑤これらのHCV抗体陽性の症例は、HBsの有無にかかわらず慢性肝炎、肝硬変、肝癌のいずれにも40～50%に輸血の前歴があり、肝癌と診断された症例は26.9±10年前に輸血を受けている。

さらに、西岡は、清沢らが、retrospectiveな追跡調査で、最短14年、最長61年、大部分は20～40年前に輸血を受けた後、輸血後肝炎、HCVAb陽性、慢性肝炎、その活動化、肝硬変、原発性肝癌と進展した21症例を呈示し、HCV感染と肝癌の病的因果関係を立証したと述べている。

- 宮村達男（「日本臨床」48巻掲載「C型肝炎ウイルス研究の進展」；1990年・平成2年、乙B医45、丙共B医197）

国立予防衛生研究所の官村は、以下のとおり述べている。

- ・ 非A非B型肝炎起因因子の同定が困難であった理由の一つは非A非B型肝炎という診断が臨床所見と除外診断に基づかざるを得なかつたことにあるとして、非A非B型肝炎には、①輸血を介して伝播される非A非B型肝炎、②感染経路が明らかでない散発性非A非B型肝炎、③特定の地域でendemicに流行している非A非B型肝炎、④一時的な流行を起こす非A非B型肝炎、⑤B型肝炎でありながらHBV感染マーカーが検出されない肝炎、⑥治療用薬剤や麻酔薬、術後の一過性の肝炎様の肝障害、等の種類があるが、HCVは、上記①、②、④の原因ウイルスとなっていることが強く示唆されたと述べている。
- ・ また、HCV cDNAのクローニングをきっかけに非A非B型肝炎の研究が急に進展してきた、今まで得られてきた断片的な知見と従来のウイルス学の常識では、肝臓というそれ自体複雑な機能をもった舞台でくりひろげられるこのウイルス感染から肝炎発症、慢性化、肝硬変、肝癌への移行とそれらのメカニズムを到底説明できない、これから陸續として新たな知見が得られ、我が国では AIDS よりもはるかに深刻な感染症としての非A非B型肝炎の制圧され、その過程でウイルスと細胞とのかかわりについての新しい概念が生まれてくることが期待されると述べている。
- 大久保進ら（「日本輸血学会雑誌」36巻掲載「血友病患者ならびに入血血漿分画製剤におけるC型肝炎ウィルス（HCV）抗体の検討」；1990年・平成2年、甲B医75）  
血漿分画製剤についてC型肝炎ウイルス抗体の検査をしたところ、フィブリノゲンについては4例中4例全てが陽性であることが確認されたことが報告された。
- 上村朝輝ほか（「第16回犬山シンポジウム 非A非B型肝炎の新し

い展開—C型肝炎とE型肝炎」掲載「非A非B型肝炎の長期予後に関する検討」；1990年・平成2年・丙共B医210）

新潟大学の上村らは、非A非B型輸血後肝炎の長期にわたる臨床病理学的な予後及び非A非B型慢性肝炎の組織学的な転帰を知る目的で種々の検討を行った。

- ・ 非A非B型慢性肝炎76例の組織学的転帰の検討について、76例中47例が進展、23例が不変、6例が改善を示した。進展群の47例のうち、15例は慢性肝炎から肝硬変へ進展し、残りの32例は、C1HからCAH、CAHからCAHcLDなど慢性肝炎の範疇の中で肝病変が進展したとしている。
- ・ 同人らは、その結果の考察において、非A非B型輸血後肝炎をprospectiveに長期追跡した結果では、臨床的及び組織学的に比較的良好な経過をたどる症例が多いが、これに対し、病変の進行した慢性肝炎（活動性）や肝硬変例では輸血歴が高頻度にみられ、prospective studyの結果と一致しないとし、この乖離は追跡期間の長さや輸血後肝炎の明らかでない例での実態などの問題を含め今後に残された課題であり、最近発見されたC型肝炎の関連抗原抗体体系がこれらの問題を解明する一助となり得るものと期待されると述べている。

- 矢野右人（「臨床成人病」掲載「C型肝炎の自然経過と長期予後」；1991年・平成3年、甲B医330）

矢野は、自身が診た症例報告を行っている。

- 西岡久壽彌（「日本臨床」掲載「HCV抗体の疫学的・臨床的意義と問題点」；1991年・平成3年、甲B医86）

日本赤十字社中央血液センターの西岡は、肝炎、肝癌におけるHCV抗体について、我が国における肝癌死は1976年ころより急増を続け、人口10万人比9人であったのが、87年には18人を超えて倍増して

いること、このうちHBs抗原陽性のものは10万人比4人と不变で急増しているのはすべて非B型であり、非B型の肝硬変、肝癌には、その40%に輸血の前歴があり、また輸血後非A非B型肝炎から肝硬変、肝癌に進むことも指摘されていたことを述べている。

- 「内科学（第5版）」（1991年・平成3年、乙B医49、丙共B医198）

非A非B型肝炎について、1989年（平成元年）、米国カイロン社の研究陣が非A非B型肝炎ウイルスの一種の拡散の分離・クローニングに成功し、C型肝炎ウイルスと命名され、また抗体検出法も確立されてC型肝炎が積極的に診断されるようになったが、現時点ではHCV抗体陰性の輸血後非A非B型肝炎や散発性の非A非B型肝炎、あるいは多発性ではあるが非流行性の非A非B型肝炎については依然としてその起因ウイルスは発見されていない旨記述されている。また、その経過について、非A非B型肝炎はA型、B型肝炎に比べて遷延化率が高く慢性化しやすく、C型肝炎では散発例、輸血後例ともに慢性化率が著しく高いのに対して、非C型例では比較的低いこと、我が国での非A非B型の慢性肝炎例や肝硬変例においては、既往に輸血歴のある例が約40%と高率であり、それらの成因は輸血後非A非B型肝炎が遷延化しやすいことと密接に関連していることが記述されている。

- 矢野右人（「CLINICIAN」掲載「慢性肝炎の病態と予後」；1992年・平成4年、甲B医331）

矢野は、約10年間の自然経過を観察した。C型慢性肝炎とB型慢性肝炎の長期予後を見た…。155例のC型慢性肝炎中肝硬変進展が約30%，肝癌進展15%であるのに反し、臨床的治癒はほとんどみられない。…母数を一定にした場合、C型慢性肝炎と診断された半数以上が、肝硬変あるいは肝癌に進展していくことは容易に予測されることであ

る、と述べる。

- 飯野四郎（「Today's Therapy' 92. 2nd」掲載「C型肝炎」；1992年・平成4年、甲B医206）

東大の飯野は、C型肝炎の自然経過、特に輸血後肝炎について、C型急性肝炎の約40%は短期間（1～2か月）で治癒するが、約60%は慢性化しキャリア化するとし、慢性化する例でみても、2～3年くらいまでに大部分の例でGPTが正常化しないままで低下するが、数年ないし十数年の安定（休止）期を経て、肝炎は再び活動化し、再活動化した後では肝病変の進展は割合早くなり、時間とともに肝硬変へと高率に進展するとし、肝硬変に至った例の中から数年ないし10年くらいの間に肝細胞癌が発生してくると述べている。そして、結局、輸血から20±10年で肝硬変、25±10年で肝細胞癌に至り、症例による大きな差は、休止期の期間によって決まると思われると述べている。

- 飯野四郎（「通信医学」掲載「非A非B型肝炎について」；1992年・平成4年、甲B医207）

東大の飯野は、C型慢性肝炎の自然経過について以下のように述べている。

輸血後肝炎の典型例では、GOT、GPTが上がり下がりしながらだんだん下がり、いったん正常範囲に入り、治ったということになる。このような状態を観察して、以前から輸血後肝炎のかなりの症例は慢性化しても2～3年で治るのでないかといわれてきた。しかし、このような休止期ないし定期が5～20年くらい続き、それから再びGPTが上がりだして、その後は割合に進展が早いが、肝炎が続いても自覚症状がなく、肝硬変になってしまっても自覚症状はほとんどないのが普通である。

- 飯野四郎ほか（「肝胆膵」掲載「自然経過—B型肝炎との対比 無症候性キャリア」；1992年・平成4年、甲B医208）

東大の飯野らは、輸血後肝炎例でのHCV無症候性キャリアの自然経過を推測し、以下のように述べている。

輸血後肝炎のうち30～40%は急性肝炎として数か月でGPTが正常化し、その後も異常値はみられないと思われるが、さらに2～3年の経過をみるとGPTが徐々に正常化する例が20～30%にみられ、GPTが異常値のままで経過する例は30～40%である。しかし、数年後にGPTが正常化したような例では、何年か後に再びGPTが上昇し、慢性肝炎が以後継続するということがしばしばみられる。このことは過去に輸血の既往を持つ例において、長い間、GPTに異常がないといわれていた例が、ある時からGPTの異常を指摘され、そのまま慢性肝炎が持続することがしばしばある。

○ 「慢性肝炎の病態と予後」(1992年・平成4年、甲B医331)

矢野は、約10年間の自然経過を観察した。C型慢性肝炎とB型慢性肝炎の長期予後を見た…。155例のC型慢性肝炎中肝硬変進展が約30%，肝癌進展15%であるのに反し、臨床的治癒はほとんどみられない。…母数を一定にした場合、C型慢性肝炎と診断された半数以上が、肝硬変あるいは肝癌に進展していくことは容易に予測されることである、と述べている。

○ 吉原なみ子ら(「血液製剤中のC型肝炎関連マーカーの検出」；1993年・平成5年、甲B医76)

昭和41年(1966年)以降に製造されたフィブリノゲン製剤についてC型肝炎感染マーカーの検索を行った結果について報告がなされ、フィブリノゲン製剤は10ロットすべてが陽性であったことが確認された。

○ 「内科学(第6版)」(1995年・平成7年、乙B医50)

C型肝炎について、C型急性肝炎の特徴は、他の型の急性肝炎に比較

して自覚症状が軽いことと成人初感染でありながら高率に慢性化することであり、いったん慢性化すると自然治癒は困難であり、慢性肝炎、肝硬変さらには肝細胞癌へと進展すると記述されている。

○ 和泉透ら(「日本輸血学会雑誌」44巻掲載「フィブリノゲン製剤投与を受けた急性白血病患者におけるC型及びD型肝炎ウィルス感染について」；1997年・平成9年、甲B医74)

日本輸血学会の45回、46回の総会(平成9年、平成10年)では、白血病の症例においてフィブリノゲン製剤(加熱)投与とC型・G型肝炎の発生に関する報告がなされ、平成4年(1992年)以降にフィブリノゲン製剤を投与された群のC型肝炎の感染率は12例中11例であり、91.7%であることが報告されている。

○ Philippe Mathurinほか(「Slow Progression Rate of Fibrosis in Hepatitis C Virus Patients With Persistently Normal Alanine Transaminase Activity」；1998年・平成10年、乙B医148)

Mathurinらは、持続的なトランスアミナーゼ正常者とALT上昇者とを比較対照した研究を行い、「第I群(記載者注：ALT値が正常なHCV患者)では、HCV、RNA陰性患者を除外しても、陽性患者の進展速度の中央値は依然として第II群(記載者注：ALT値が上昇したHCV患者)より低かった(0.05対0.13；P<0.001)。また第I群では、肝硬変患者の全員(3人)が大量飲酒者であった。ALT値が正常なHCV患者では、組織学的活動度や線維化スコアが共に低く、また線維化進展速度は、ALT値が上昇したHCV患者の2分の1であった。このようなALT値が正常な患者では、重度の線維化は、大量アルコール摂取に関連していたと論じている。

○ Elizabeth Kenny-Walsh(「Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin」The New Engla

nd Journal of Medicine 340巻; 1999年・平成11年, 乙B医142)

Elizabeth Kenny-Walshは、アイルランドにおいてC型肝炎ウイルスに汚染された抗D免疫グロブリンが投与されHCV-RNA検査で陽性を示した390人のうち376人を対象にして、投与から約17年後の経過を調査し、以下のとおり報告している。

- 1994年(平成6年)2月、アイルランドにおいて1977年(昭和52年)から1978(昭和53年)年にかけてRh同種免疫作用を防ぐ目的で使用された抗D免疫グロブリン製剤の複数のバッチが、一人の感染供血者に由来するC型肝炎ウイルス(HCV)により汚染されていたことが明らかになった。…この計画の開始以来検査を受けた62667人の女性のうち704人(1.1%)は過去もしくは現在HCVに感染しており、この704人中390人(55%)は、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法による血清HCV-RNA検査で陽性を示した。
- 186人(51%)の女性の試料から肝組織の線維化が確認され、それらは肝門周辺もしくは肝門部のみの線維化(124人, 34%)から肝硬変との疑いもしくは断定(7人, 2%)されるものまで及ぶ。これら7人の女性のうち2人はアルコールの大量摂取(週当たり14単位以上)を申告しているが、重篤な肝疾患にかかわるようなその他の危険因子を持つ者はいなかった。
- Leonard B. Seeffほか(「45-Year Follow-up of Hepatitis C Virus Infection in Healthy Young Adults」Annals of Internal Medicine 132巻; 2000年・平成12年, 乙B医144)

Leonard B. Seeffらは、A群連鎖球菌感染及び急性リウマチ熱と診断された新兵の血清が約45年間凍結保存されていたことから、この血清

についてC型肝炎ウイルス抗体等のテストを行い、その予後を追跡し、同ウイルス感染者の長期の転帰を研究し、以下のとおり報告している。

- 結論: …以上より、健常なHCV陽性者は肝疾患に進行するリスクが現在考えられているよりも低いことが示唆される。
- 一部の研究者らは、プロスペクティブ研究は転帰を正確に確証するには研究期間が短すぎ、輸血関連の研究は基礎疾患による早期死亡のために制約されていると考えている。これらの懸念は、臨床検査でHCV感染が確認された健常若年者の長期研究によって解決される。
- すべての原因による死亡は、HCV陽性者(41%)の方がHCV陰性者(26%)よりもやや頻度が高かった(人種補正相対リスク1.5 [信頼区間(CI)0.8~2.6])。
- HCV感染の重篤な遠隔期続発症のリスクに関する矛盾する見解は、この感染の自然経過の研究に用いた戦略が異なるためである。急性疾患発症から開始されるプロスペクティブ研究で、肝細胞障害、代償性肝硬変、肝細胞癌などの転帰が確認される感染者の割合は、比較的少ないことが示された(9~12)。しかし、25年間を上回る研究がないため、25年以上に関する重要な情報はない。一方、慢性で臨床的に明らかなHCV感染者のレトロスペクティブ研究は、準臨床的感染者のみならず自発的な緩解者も除外しているため、より重篤な転帰を過大評価している可能性がある(2, 3, 13, 14)。
- 我々のデータが慢性HCV感染の頻度と進行率を正確に推定しているならば、HCV感染者の内の極一部が末期肝疾患に進行する。こうした進行が一般的あるいは必然的であるという現在の懸念は、最も重篤に冒された感染者の一部にのみ焦点を当てて評価したことによると考えられる。我々のプロスペクティブ評価で確認されたHCV陽性者は比較的少数であったが、我々の結果はHCV感染者における肝疾患

進行が必然的ではないことを示した。罹病率と死亡率を複合して考えると、HCV陽性者の15%未満（17名のうち2名）が、顕性慢性肝疾患に進行し、85%以上が顕性末期肝疾患にはならなかつた。

- Marcello Persicoほか（「Natural History of Hepatitis C Virus Carriers With Persistently Normal Aminotransferase Levels」 Gastroenterology 118巻；2000年・平成12年，乙B医147）

Persicoらは、持続的なトランスマニナーゼ正常者を対象に5年間以上の追跡調査を行い、その多くが組織学的には軽度の慢性肝炎を示したが、5年後の肝生検でも組織学的な変化はほとんどなく、より重度への進展は非常にゆっくりであるか、進展しないことが示唆されると結論づけている。

- Manfred Wieseほか（「Low Frequency of Cirrhosis in a Hepatitis C(Genotype 1b) Single-Source Outbreak in Germany: A 20-Year Multicenter Study」 Hepatology 32巻；2001年・平成13年，乙B医143）

Manfred Wieseらは、遺伝子型1bのC型肝炎ウイルスに汚染された抗免疫グロブリンDを投与された1018人の女性について20年の経過を追跡し、以下のとおり報告している。

- ・ 東ドイツで発生した抗Dグロブリン製剤によるC型肝炎について同様の調査を実施し、20年の経過を経て肝硬変の発生は0.44%であったと報告している。
- ・ HCV感染の自然経過は、1979年（昭和54年）1月の東ドイツにおいて汚染した抗免疫グロブリンDによる非A非B型肝炎として確認されたような明確な風土性の大規模発生時において、前向き試験によってのみ検討可能である。
- ・ 45%の患者ではウイルスが消失し、このうち42%は自然消失、

3%はインターフェロン治療に反応した消失であった。

- ・ 220名の女性ウイルス血症患者のうち、53%に最小グレード（スコア1～3）の慢性肝炎が認められ、30%には軽度（スコア4～5）の慢性肝炎、12%には中等度（スコア6～9）の慢性肝炎が見られた。…20年の追跡調査における生検標本のいずれにも、不完全又は完全な肝硬変（ステージ・スコア5又は6）は認められなかつた。
- ・ HCV感染の自然経過についての筆者らの前向きコホート試験は、不注意な接種の日付、接種量に関する後ろ向き推定、接種コホート全体、急性経過の開始および完全な臨床スペクトル記述していることから、他の要件に最もよく適合する。
- ・しかし、発症後の慢性C型肝炎に関する大部分の試験では、重傷例及び病態進行例への偏りと、肝疾患の進行に関して男性優勢、高齢者、共存疾患などのコファクターへの偏りが存在した。
- ・結論としては、「最悪のウイルス・サブタイプと考えられるジェノタイプ1bのHCVを中等量接種された若年健康女性における感染は、一過性感染あるいはC型肝炎となる、少なくとも、20年間にわたって、ほとんどの者にわずかな肝障害を生じさせることができるものと予想される。」と報告して、感染した42%の者が自然にウイルスを排除し、肝硬変に進展した者もなく、ほとんどの者が肝障害は軽度であった。

- Leonard B. Seeffほか（「Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: a national heart, lung, and blood institute collaborative study」 Hepatology 33巻；2001年・平成13年，乙B医145）

Leonard B. Seeffらは、米国で行われた輸血に関する研究のうち、最

初の研究時の血清が保存されていた3件の研究の対象者につき、プロスペクティブな研究を行い、輸血後に急性非A非B型肝炎を発症した患者と肝炎を発症しなかった患者について、輸血後25年後にその転帰を比較対照したところ、以下のとおり報告している。

- ・ 起点となる輸血後約25年間の全原因死亡率の再評価（1997年12月）では、すべての群で同様な増加が示された。HCV陽性の分類では死亡したものは肝炎症例の149例（67.1%）、対照の245例（65.0%）であり、HCV陰性の分類では肝炎症例の47例（51.1%）、対象の92例（54.8%）であった（表2）。これらの比較で差が有意であったものはなかった。
- ・ 今回の報告は追加した7年間のデータを含む、25年間の追跡調査となるが、死亡率が増加しているにもかかわらず（輸血の基礎となる理由と被験者集団の年齢では特に意外なことではないが）、すべての原因による死亡率については症例と対照の間で相変わらず差が全く認められない。しかし、2コホートの死亡率は一般の集団よりも著しく高いため、ほとんどの死亡は肝炎に関係のない原因によることが示唆される。反対に、最初に感染してから約25年後の差は約3%であるが、対照と比較して症例においては肝疾患による死亡率が増加している。このことから、肝疾患はHCV感染者の死因として感染者集団の年齢と感染期間が増加するに従ってその割合が増加し始めることが示唆されるが、肝疾患は患者の死亡の比較的小さな原因にとどまっている。
- ・ 感染から診断までの平均期間は、慢性肝炎の場合で10～18年、肝硬変の場合で20～24年、HCCの場合で27～29年であろうと種々の研究データからは推定される。これらの分析のそれぞれでは、疾患の始まりは報告されている輸血を受けた時期と同時であると推定

している。これらの研究において、ほとんどの患者は研究者が注目するようになる頃までには既に慢性肝疾患となっている。感染者は症状を伴わない場合も重症慢性肝疾患を伴う場合もあるが、おそらくその大部分がHCV感染例と考えられ、三次医療施設へは紹介されていなかつたと考えられる。従って、このような研究では感染者集団全体の大きさが過小評価され、慢性肝疾患のより重症な形の寄与が誇張されていると考えられる。これに対応して、肝疾患が一定の組織学的な段階までに到達する時間間隔もより迅速に進行する方向へ偏っていると考えられる。

- 厚生労働省大臣官房厚生科学課（「肝炎対策に関する有識者会議」報告書；2001年・平成13年、乙B他148）  
平成13年の時点で、近年のC型肝炎についての知見の集積に伴い、この疾病が国民に及ぼす影響や問題点が明確になりつつあると指摘されている。
- 「慢性肝炎最新の治療」（2001年・平成13年、甲B医5）  
無症候性キャリアについて、平均5.7年フォローした成績によると、30%以上が血清トランスアミナーゼ値の持続異常を示し、また、正常肝組織を持つのは13%にすぎないと結論付けられている。
- 「肝癌の診断と治療－最新の研究動向－」（2001年・平成13年、甲B医6）
  - ・ HCVの持続感染は50歳以上で発症する肝細胞癌の主な原因であり、60歳以上で発症する肝細胞癌の原因の約8割はC型肝炎ウイルスに起因する。
  - ・ 肝細胞癌は生命予後が不良であり、平成5年（1993年）診断患者においては、5年相対生存率は14%にすぎない。
- 原田英治ら（「医学のあゆみ」200卷掲載「ウイルス性肝炎の予後」

; 2002年・平成14年, 丙共B医137)

原田は、病変の進行は緩慢で軽い慢性肝炎の肝障害にとどまるものが多く、肝不全に陥るものは少ないと考えられると報告している。

○ 「総合臨床」(2002年・平成14年, 甲B医7)

5年間の観察により、45%に一過性ないし持続性の血清トランスアミナーゼ値の異常が発生したとされ、また、全く異常のない正常肝と診断された例は12%とされている。

○ 国立感染症研究所ほか(「病原微生物情報」; 2002年・平成14年, 乙B医51)

1980年代においても輸血後肝炎の発生率は14.3%とされている。

○ 池田康夫ほか編(「新臨床内科学(第8版)」; 2002年・平成14年, 乙B医55)

慢性肝炎から肝硬変への進展率は、F1で約7%, F2で約15%, F3で約50%が肝硬変へ進展すると考えられている。

○ 熊田博光編(「C型慢性肝炎の治療最前線」; 2002年・平成14年, 乙B医56)

慢性肝炎のうち約33%は20年以内に肝硬変になるが、約31%は50年を経ても肝硬変に進展しないことが予測されている。

○ 田中榮司(「コンセンサス肝疾患2002」掲載「C型肝炎 自然経過と感染予防」; 2002年・平成14年, 甲B医8, 丙共B医211)

信州大学の田中は、C型肝炎の初感染から肝硬変、肝細胞癌への進展について以下のことを述べている。

HCVの初感染から慢性肝炎を経て肝硬変や肝細胞癌へ進展するまでの期間は20~30年、又はこれ以上長期であり、自然経過の全体像を正確に把握するのは容易ではない。最初に報告されたのは、肝疾患患者

を対象としたretrospective研究で、この研究によりC型肝炎は基本的に進行性の疾患であり、最終的に致死的な病態をもたらすことが明らかとなった。しかし、比較的病態が進行しやすい集団を対象とするため、実際より予後を悪く予測しやすい。その後、prospective研究やcohort研究により必ずしも予後の悪い集団ばかりではないことが明らかとなつた。しかし、この研究では観察期間が限られたため、retrospective研究の結果を加味してHCV感染症全体の自然経過を考える必要がある。

retrospective研究で報告されているHCV初感染から肝硬変、肝細胞癌までの期間は報告者の間で極めて類似しており、C型慢性肝炎患者ではHCV感染から肝硬変進行まで約20年、肝細胞癌発生まで約30年、平均でかかることを示す。

輸血後急性肝炎発症後、長期間prospectiveに経過観察したいくつかの報告では、それぞれ61~135例の非A非B型又はC型肝炎例を7.6~16年経過観察している。慢性肝炎となった症例では、この観察期間で8~22%が肝硬変へ進行し、0~1%が肝細胞癌を合併した。これらの成績からC型慢性肝炎発症後20年以内に肝硬変へ進行する症例が10~20%存在することが分かるが、しかし、肝生検は比較的活動性の症例を中心に行われており、この点ではバイアスがかかっており、また、発症後20年以上の経過については不明である。

さらに、田中は、prospective研究、cohort研究として、Seeffらの報告、Kenny-Walshらの報告、Mullerらの報告を紹介し、以下のことを述べている。

Seeffらは、568例の非A非B型輸血後肝炎(ほとんどがC型肝炎)の長期予後を、輸血を受けたが肝炎を発症しなかった984例のコントロールと比較検討した結果、平均18年の経過での死亡率は肝炎発症例と非発症例で差はなく、肝疾患での死亡率は肝炎非発症例(1.1~2.

0 %)に比較し肝炎発症例(3.3%)で有意に高かったものの比較的低率であったと報告している。Seeffらの結論では、実際に進行性の肝炎で死亡する症例が存在するがその数は少なく、全体としての死亡率に大きな影響を与えなかったとしている。さらにSeeffらは、約45年前に空軍で採血された8568の血清検体についてHCVマーカーを測定し、HCV感染の有無による予後を調査した結果、HCV抗体陽性者(1名はHCV RNA陽性)の死亡率41%(7/17)は陰性者の死亡率26%(2226/8551)に比較し有意に高かったものの、HCV抗体陽性で死亡した7名のうち肝疾患で死亡したのは1名のみであったと報告している。すなわち、約45年の経過で肝疾患で死亡する確率は極めて低いことを示唆する結果であるが、しかし、対象者の平均年齢は23歳(観察開始時)と若年であり、これが良好な予後に影響した可能性は高い。

Kenny-Walshらは、抗D免疫グロブリンを介してHCVに感染した比較的均質な集団である376名の若い女性の予後を検討した結果、感染後17年目の肝組織所見では、ほとんどの人で肝炎の所見が認められたが、しかし、肝の線維化がみられたのは約半数であり、肝硬変の所見がみられたのは2%にすぎなかつたと報告している。Mullerらは、HCVに汚染されたRh免疫グロブリンで感染した152名の女性で、15年の経過で活動性肝炎又は肝硬変の所見が得られたのは1名のみであったと報告している。この2つの報告の観察期間は15~17年と比較的短いが、肝硬変へ移行する率が2%以下で、活動性肝炎や線維化がみられるのが10%以下である点は非常に興味深い。予後が比較的良好である要因としては、若年での感染であること、全例女性であること、最初に入ったウイルス量が少ないことなどが考えられる。

これらの報告は、HCV感染者を全体でとらえた場合、最初の20年

で重症の肝病変を合併する症例は低率であることを示す。

- 笠原彰紀(「コンセンサス肝疾患2002」掲載「C型肝炎 IFN治療①」; 2002年・平成14年、丙共B医212)

阪大の笠原は、ALTが持続的に正常なHCVキャリアに対するIFN治療の是非について論じる中で、HCVに感染した患者の長期予後を検討したprospective studyでは、7.6~25年の経過で肝硬変になる確率は8~24%，肝細胞癌になる確率は0~1.3%と低率とされており、従来のretrospective studyで報告されたようにHCVに感染した者が高率に肝硬変、肝細胞癌へ進展するのではなく、HCVに感染しても肝機能が長期間正常で予後良好な患者も多く認められることが報告されるようになったと述べ、そしてALTが持続的に正常であるHCVキャリアに対するIFN治療成績がHCV, RNA陰性化率が低率で、IFN治療後のALTの上昇も未治療群に比し高率に認められることからALTが持続的に正常なHCVキャリア段階ではIFN治療を行うべきではないと結論づけている。

- 山中若樹ほか編(「肝細胞癌治療マニュアル」; 2002年・平成14年、乙B医57)

肝癌を発症したとしても、決して治療が不可能なものではなく、診断面における精度の高い画像診断能の向上、治療面における肝切除術の安全性の確立、肝動脈塞栓術(TAE)、経皮的エタノール注入療法(PEIT)、経皮的マイクロ波凝固療法(PMCt)、経皮的ラジオ波焼灼療法(RFA)などの治療法が開発されてきたことにより、我が国における肝癌の診療レベルは世界をリードしているといっても過言ではない状況であり、肝癌の予後は飛躍的に伸びている。

- 斎藤貴史ほか(「Pharma Medica」掲載「C型肝炎の長期予後」; 2002年・平成14年、丙共B医213)

山形大学の斎藤らは、HCV感染の自然経過と予後の研究に関し以下のことを述べている。

- ・ HCV感染は大多数が無症候性にsubclinicalな経過をたどる。社会に潜在する多くのHCV感染者は、感染や発症に気づかず病院を訪れない可能性がある。また感染者の大多数で感染時期の特定は難しい。Seeffは、HCV感染者の全体像と自然経過を正確に把握する上で、潜在性の経過を有する感染者の正確な予後の把握が重要であることを指摘している。Seeffらは、輸血後HCV感染例の発症時点からの2年間のprospective studyを行った結果、HCV感染者の持続性感染率は77%で、この期間の全死亡率は、222例のHCV抗体陽性者において67%であるのに対し、377例のHCV抗体陰性コントロールにおいて65%と差はなく、肝臓病に起因する死亡率は前者が4.1%に対し、後者が1.3%と前者が有意に高かったが、全体の生存率の差に影響を及ぼすものではなかった。一見、HCV感染者の予後は、感染後20年間程度は、HCV非感染者のそれと変わらないようと思われるが、Seeffは同時に、観察期間を延長し疾患に対する個人差を明らかにして、正確な予後を研究する必要性を述べている。
- ・ Vogtらは、心臓手術で輸血をうけた458名（平均年齢2.8歳）の幼児のHCV感染の実態を調査した結果、HCVに感染した幼児が67名（14.6%），うちHCV RNA持続陽性者が37名で、肝機能検査値の異常を示したのはわずか1名であったことを報告していることを紹介し、さらに、女性は男性に比し、HCV感染の予後がよいとされる、…HCV感染が一過性感染で終息する頻度についても有意に女性のほうが高いことが報告されていること、及び、女性のC型肝炎患者は、男性に比し組織学的にも進行は緩徐であることを示した報告（Albloushi et al.）があることを紹介している。

- 原田英治ほか（「医学のあゆみ」掲載「ウイルス肝炎の予後」；2002年・平成14年、丙共B医214）

国立療養所東京病院の原田らは、C型肝炎の自然経過及び予後について、C型肝炎は感染ごく初期にしかウイルスの自然経過での排除はなく、持続感染に陥るとゆっくりと進展し、20～30年の経過で肝硬変、肝癌に進行するものもあるとするが、その進行の緩慢さから慢性肝炎の状態のまま終わるものもあり、幅広い臨床像のスペクトラムを有し、感染後20～30年後の病態として、進行した慢性肝炎、肝硬変、肝癌を合併するものがみられる、IFNは3～4割にウイルスを排除して治癒に導く。IFNは自然経過に比較して肝癌の発症を低減すると述べている。

- 日本肝臓学会（「C型肝炎(非A非B型肝炎)の発生原因、予後及び予防に関する歴史的考察」と題する報告書；2002年・平成14年、甲B医15）。

同報告書は、C型肝炎の予後に関し、この40年間のウイルス肝炎の研究史でウイルス肝炎の予後についていえることは、A型、B型、C型肝炎の診断が明らかになって、40年前に血清肝炎と呼ばれたものの中で、症状が軽く、慢性化はしやすいものの進展が遅く、一見、予後良好と思われた肝炎が、実際には肝硬変・肝細胞癌の最重要原因であり、予後不良であった肝炎の一群がC型肝炎であったということである。現時点から振り返れば、C型肝炎の予後が不良であるとの推定は40年前になされており、その実証が約20年以前であったことであると述べている。

- Claudio Puotiほか（「Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC)」Journal of Hepatology 37号；2002年・平

成14年、乙B医146)

Puotiらは、正常なアラニントランスアミナーゼ (ALT) 値のHCVキャリア880人について、平均22か月の追跡を行った結果、880名の被験者のうち189名 (21.5%) で経過観察中にALT値の上昇が認められた (平均 $66 \pm 8$  IU/L, 範囲46~102 IU/L), 159名中27名で正常な肝臓 (17%), 54名 (34%) は極小な慢性肝炎、70名 (44%) で軽度の慢性肝炎、6名 (4%) で中等度から重度の慢性肝炎が認められた、また、159名中2名 (1%) で肝硬変が認められた (図3)。…平均段階値は $3.82 \pm 1.30$ で、平均病期分類値は $0.87 \pm 0.17$ であった (表3) と報告している。

- 日本肝臓学会編 (『慢性肝炎の治療ガイド』掲載「第2章 C型肝炎」; 2004年・平成16年、丙共B医316)

C型慢性肝炎は予後不良であり、最終的には肝硬変、肝細胞癌に進展すると報告した研究のほとんどは、病院受診者を対象としたhospital-based studyである。介入研究の場合と異なり、病因や予後を論じる臨床統計的研究の場合には、病院受診者を対象とした時点で既に大きな選択バイアスが生じている。研究が大学病院のような特殊な施設で行われると、より重症の患者が集まることになり、結論を一般化することはできない。

病院受診者を対象とした研究と一般住民を対象とした研究について、hospital-based studyでは、HCVキャリアは感染後平均10年、21年、29年で、それぞれ慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌に進展したと報告されたが、population-based studyでは、ほとんどが肝機能正常あるいは軽度以上にとどまり、性・年齢を合致させた一般健常人の予後との間に差が認められないと述べている。

- 田中榮司 (『コンセンサス2004肝疾患治療』; 2004年・平成16年、丙共B医317)

田中 (信州大学内科) は、C型慢性肝炎は自覚症状に乏しく、日常生活の支障にはならないことが多い。また、C型慢性肝の病態は一般に穏やかで、肝線維化の進行は緩徐である、C型慢性肝炎の自然経過は個人差が大きく、比較的短期間で肝硬変へ進行するものから、50年以上肝病変が進行しないものまで存在すると述べている。

### (3) 血清肝炎、輸血後肝炎、非A非B型肝炎及びC型肝炎の病態と予後の重篤性に関する知見のまとめ

#### ア 肝炎の予後の重篤性のとらえ方

本件訴訟では、フィブリノゲン製剤の危険性、有用性の判断要素としての予後の重篤性、損害の判断要素としての予後の重篤性が問題となるが、当事者の主張、各文献とともに、「予後の重篤性」の内容、用い方が混在している。

このうち、特に、フィブリノゲン製剤の危険性、有用性の判断要素としての予後の重篤性については、フィブリノゲン製剤の投与を受けた感染患者の集団全体の予後一般を問題とすべきである。したがって、例えば、仮にフィブリノゲン製剤投与により血清肝炎や非A非B型肝炎を発症した患者の一部に予後が不良な者がいたとしても、予後一般が不良ということには直ちには結び付かないし、逆に、予後が良好な者がいたとしても、同様である。

また、予後については、自然経過を含めた用い方がされることもある。しかし、本件訴訟において、低フィブリノゲン血症に対する効能、効果は、出血傾向に対する改善 (止血効果) であり、特に、突発的に起こり、かつ、急激に進行する産科領域における後天性低フィブリノゲン血症による出血死を救命すること (疾患の重篤性と、その救命の利益) に対比する予後の重篤性としては、生命予後を念頭に置くのが相当というべきである。

しかも、肝炎の予後の重篤性を考えるに当たっては、まず、慢性肝炎を発症するか、慢性化率が高いかどうかが検討されるが、それだけでなく、特に、

肝硬変、肝癌は、予後の重篤な疾患であることは明らかであるから、慢性肝炎が肝硬変に移行するかどうかが、予後の重篤性を考える場合にとりわけ重要な要素となる。そして、肝硬変、肝癌への移行については、単に移行した例があるというだけではなく、移行率（進展率）が重要な要素となり、仮に肝硬変、肝癌に移行するとした場合、それがどのくらいの時間経過を必要とするのかも考慮することになる。

原告らの主張をみると、非A非B型肝炎が肝硬変、肝癌へ進展することがあることをもって、予後不良の疾患であることが十分に「実証」されたとしているかの部分もあるが、進展することが「ある」だけでなく、進展率が「高い」ことも問題となるはずである。

以下において、フィブリノゲン製剤の危険性、有用性を検討するときは、この意味で肝炎の予後を検討することとする。

もっとも、翻って考えれば、血清肝炎、輸血後肝炎、非A非B型肝炎及びC型肝炎は、ともに難治性疾患であり、予後良好、不良という言葉が使用されていたとしても、もともと難治性疾患であるという前提での予後良好、不良であることに注意を要する（飯野証人も、同旨の証言をしている。）。その意味では、予後にに対する評価は相対的なものであって、厳密な評価は困難であり、良好、不良というのは、誤解されやすい用語である。例えば、肝炎の慢性化（慢性肝炎）を考えても、それが将来、重篤疾患である肝硬変、肝癌に至るのではという不安を常時持ったまま（いわば爆弾を抱えて）日常生活を送ることになること、しかも、患者のうち誰がそうなるかの予測はほとんどつかないことからすれば、それ自体が、重篤ということ也可能（特に慢性化率が高率な場合）。本来は、この点も肝炎の予後の重篤性の上で軽視すべきではないと思われ、このような意味での、慢性肝炎自体の重要性（重篤性）については、主として、損害の算定で十分考慮することになる。

#### イ 血清肝炎、輸血後肝炎、非A非B型肝炎及びC型肝炎の病態及び予後の重篤性に関する知見のまとめ

前掲各年代における文献、研究報告、飯野、大林、矢野、大内各証人、織田意見書（乙B医157）等を総合すると、昭和39年、昭和53年、昭和60年から昭和62年当時の血清肝炎、非A非B型肝炎及びC型肝炎の病態及び予後の重篤性に関する知見について、おおむね、以下のとおりまとめることができる。

##### ア) 昭和39年（1964年）当時（血清肝炎）

###### a 輸血後肝炎、血清肝炎の病態

フィブリノゲン製剤が発売された昭和39年ころまでには、血清肝炎の原因は、多くは、ウイルスによると想定され、そのように考えられていたが、自己抗体ないし自己免疫が関与しているとの説もあり、いまだ原因ウイルスの同定はされていなかったことから、厳密には不明であった。

血清肝炎は、急性肝炎の概念の中でとらえられており、一部の重症例を除き、大半は1～3か月程度で全治するとされ、一般に予後は良好であると考えられていた。

###### b 遅延、慢性化

GOT、GPTを中心とする肝機能検査の進歩、肝生検の普及等により、血清肝炎を発症した患者の中で、臨床上あるいは肝機能検査上、経過が遅延する症例があることが明らかとなった。血清肝炎（輸血後肝炎）は、普通の流行性肝炎と比べて慢性化しやすく、中には肝硬変に移行するものがあると考えられていた。

もっとも、当時は、慢性化ないし慢性肝炎の定義（基準）について統一的な見解はなく（慢性肝炎の統一的な定義、分類は、昭和42年9月に開催された第1回犬山シンポジウムで決められた。）、慢性肝

炎と診断する際のGOT, GPT値の基準や、正常値を超える期間の長さなどが区々であり、慢性化に対する概念、診断基準が報告者ごとに異なった。そのため、血清肝炎の慢性化率は、24～69%と、かなりばらつきが大きかった。

また、慢性化とは、慢性肝炎への移行という意味だけではなく、肝機能が正常化せずに長引くこと（遷延化）や後遺症なども含めて広く考える見解もあった（今日の慢性肝炎とは同じ理解であったわけではない。）。

慢性化の原因すら分からぬ状態で、血清肝炎の原因としてウイルスが想定されてはいたが、ウイルスの持続感染により慢性化するという考えは必ずしもなく、急性肝炎の後遺症とか、臓器特異性を持つ自己免疫機構の関与を想定する見解もあった。

当時、血清肝炎につき、危機感が持たれ、非常に大きな問題ととらえられていたことは事実であるが、他方、血清肝炎は、遷延化したとしても、その状態以上には進行せず60～80%が治癒するとする報告も多く、この面からも、必ずしも予後が不良な疾患とは考えられていなかった。

#### c 肝硬変への移行

当時、肝硬変は、肝疾患の中核となるもので、種々の肝障害の終末像と考えられており、有効な治療はなく、肝硬変は死に至ることもあるという意味で重篤な疾患で、予後は不良な疾患と考えられていた。一時良好なことがあっても、食道静脈瘤からの大量出血での死亡、肝性昏睡での死亡に加え、肝硬変に肝癌を合併して死亡することが多い疾患と考えられていた。

しかし、肝硬変の成因は多様であり、広い意味の劇症肝炎（急性肝壊死）が治癒した後に肝硬変を来す（壊死後性肝硬変）との見解もあ

ったが、ウイルス肝炎の経過後に肝硬変に移行する可能性を主張する者が多かった（後肝炎性肝硬変）。その場合にも、移行率や移行する期間は分かっていなかった。慢性肝炎として経過後完全に治癒するか、肝硬変に移行するかなど、様々な場合が考えられており、一部に、慢性肝炎から肝硬変へ移行する例がある旨の報告はあったが、予後を占う資料が非常に少なく（急性肝炎の予後とは別物の疾患として考える見解や劇症肝炎の修復帰転と考える見解もあった。）、慢性肝炎が一般的に肝硬変に移行することはとらえられておらず、慢性肝炎はすべて肝硬変へ移行する前駆疾患と考えるのは行き過ぎとする見解もあり、慢性化したもの行き着く先については、いまだ明らかではなく、今後の研究にゆだねられていた。

また、肝硬変の原因について、原因のはっきりしているものとしないものがあり、研究途上にあり、ウイルスも肝硬変の原因として考えられていたが、想像の域でしかなかった。

#### d 急性肝炎の劇症化

血清肝炎に感染した場合、一部には、極めて短期に劇症化して死亡する例が存在することは知られていた（なお、そのほとんどは現在判明しているB型肝炎ウイルスによるものである。）。

#### e 今後の課題

もっとも、この当時までの報告例における血清肝炎発症後の観察期間が、後年の報告例にみられるほど長期間ではなかったこともあり、慢性肝炎への移行後長い期間慢性肝炎として経過しているものの転帰については、肝硬変への移行の可能性が念頭に置かれながらも、長い期間慢性肝炎として経過後完全に治癒するのか、肝硬変になることなく経過するのか、あるいは経過の途中で急性増悪を起こして肝硬変に移行するかなど、その予後については今後の研究に待つ必要がある

と考えられていた。

しかも、当時の血清肝炎の病像自体、急性肝炎から慢性肝炎に移行し、長い年月をかけて肝硬変へと進展するという現在分かっているC型肝炎の経路とは、異なっていることは明らかである。当時血清肝炎として把握されていた病像は、後からみれば、B型肝炎及びC型肝炎を含むものであり、今日の把握されているC型肝炎の病像とは一致するものではなかった。

#### f まとめ

以上によれば、血清肝炎は、昭和39年当時、現在の慢性肝炎と同じ意味で、高率に慢性化するとはいはず、一部に肝硬変に移行する例があることは知られていたが、その割合や期間も分からず、必ずしも慢性肝炎が肝硬変に移行するとは考えられておらず、一般に予後重篤な疾患とは考えられていなかつたものである。

原告らは、血清肝炎は、高率に慢性化し、慢性化すればいはずは肝硬変に移行することが既に知られ、予後重篤な疾患との知見が確立していたと主張するが、採用できない。

#### (イ) 昭和53年(1978年)当時まで(血清肝炎、非A非B型肝炎)

##### a 血清肝炎、非A非B型肝炎の病態

第1回犬山シンポジウム(昭和42年)における慢性肝炎の形態学的定義を主とした分類の試みにより、慢性肝炎の診断基準が統一され、慢性肝炎に関する研究が進展した。

昭和39年(1964年)のオーストラリア抗原(現在のHBs抗原)の発見を機に肝炎ウイルスの研究が進み、昭和49年(1974年)には、環状二本鎖DNAが発見され、B型肝炎ウイルスが発見された。その間のHBs抗原に対する研究成果もあって、急性症状が強く劇症化しやすい反面、慢性化しにくいというB型肝炎の病像が明らかにされてい

った。昭和48年(1973年)にはA型肝炎ウイルスも確認され、これでA型肝炎ウイルスの病像とB型肝炎ウイルスの病像が明確となっていった。

他方、昭和48年(1973年)以降、輸血用血液についてHBs抗原スクリーニング導入後も、輸血後肝炎の発生頻度はわずかしか減少しなかつたことから、A型肝炎でもB型肝炎でもない、非A非B型肝炎の存在することが推定されるようになり、1974年(昭和49年)、Princeの報告によって非A非B型肝炎の存在が広く知られるところとなり、除外診断としての、非A非B型肝炎の知見が集積され始め、昭和53年(1978年)ころには、非A非B型肝炎が輸血後肝炎の80~90%程度を占めるようになった。

##### b 遷延、慢性化

血清肝炎から慢性肝炎への移行頻度については、30%前後とする報告がみられており、これを高率と評価する者もいた。昭和50年度難治性肝炎調査研究班報告でも、非A非B型肝炎につき、A型でもB型でもない、「見も知らぬ第3のウイルス」による発症らしく、しかも、中には、慢性化する症例が少なくないらしいと指摘されていた。

慢性肝炎の予後は一般に良好といわれており、特に非活動型の予後は良く、治療管理が良ければ大半は社会復帰可能であるとされていた(奈良・丙共B医188・昭和47年、上野ら・丙共B医189・昭和48年、上野ら・丙共B医191・昭和49年)。また、上野らは、慢性肝炎は、一般に肝硬変の前段階と考えられ、難治性であり、しかも、そのうちのかなりの部分が肝硬変へと進む予後不良の疾患とされており、肝硬変への進行を阻止することの必要性が痛感されるしながらも(丙共B医189)、他方で、慢性肝炎の長期予後は従来一般に考えられていたよりは良好であり、病状改善の傾向が強く、臨床治癒が可能であり、

また形態的にさえも治癒可能である（丙共B医191）とするなど、予後につき、従来思われているほど不良ではないとの見解もあり、必ずしも統一的な見解が形成されていたわけではなかった。

#### c 肝硬変への移行

血清肝炎の多くが非A非B型肝炎であると認識され、非A非B型肝炎に感染し、遷延、慢性化する例が多く、一部に肝硬変に移行するものがあることが報告されるようになり、遷延、慢性化した非A非B型肝炎は将来的に肝硬変に移行するのではないかと危惧されるようになった。しかし、慢性化した輸血後非A非B型肝炎から肝硬変への移行については、非A非B型肝炎の存在が明らかにされて間もない時期で知見が集積中であり、報告例における経過観察期間がいまだ短いという制約から、慢性肝炎は、必ず肝硬変へ移行するというものではなく、多くの慢性肝炎は、長期間慢性肝炎のまま経過し、大多数は慢性肝炎非活動型へと移行し、なかなか肝硬変に移行しないと考えられ、輸血後非A非B型肝炎の長期予後は一般に良好と思われる（乙B医第126・矢野）など、慢性肝炎や非A非B型肝炎の予後が悪くないことを指摘する報告が繰り返しされていた。そして、retrospective study及びprospective studyのいずれによっても、非A非B型肝炎の予後の重篤性が明らかになっていたとはいはず、10年、20年という、更に長期の予後に関しては、今後の研究を待たなければならないと考えられていた。

#### d まとめ

以上によれば、この時点では、非A非B型肝炎の慢性化は高率であるが、慢性肝炎非活動型に移行する例が多い点などが指摘されており、いまだ、慢性肝炎が相当の割合で肝硬変に進展するという知見が確立していたとはいはず、非A非B型肝炎の病像が明らかとなつたとまではい

えない。また、予後一般は決して悪いものではないとの報告も繰り返しされており、10年、20年という、更に長期の予後に関しては、今後の研究を待たなければならないと考えられており、非A非B型肝炎の予後が重篤であるとの知見が積み重ねられていたものとはいえない。

#### (d) 昭和60年(1985年)ないし昭和62年(1987年)当時まで(非A非B型肝炎)

##### a 非A非B型肝炎の病態

昭和60年ころ(1980年代半ば)でも、非A非B型肝炎には、複数のウイルスが想定されていた。非A非B型肝炎の診断も、A型肝炎、B型肝炎、アルコール性肝障害などを否定して診断する除外診断の方法で行われており、このことは、C型肝炎ウイルスの同定がなされる平成元年までは変わらなかった。

もっとも、昭和57年ころにとらえられていた当時の非A非B型肝炎の病像は、現在のC型肝炎と、結果としては、病態、経過もほぼ同様のものであった。

##### b 慢性化

非A非B型肝炎の経過については、昭和53年ころ以降も種々の研究が重ねられ、retrospective study、及びprospective studyからの研究報告が発表された。

非A非B型輸血後肝炎は、B型肝炎、非A非B型散発性肝炎に比して高率に慢性化することが報告されるようになった。

##### c 肝硬変への移行

昭和55年、56年ころは、非A非B型肝炎の経過、肝硬変への進展の可能性、死亡率など分かっていない（迫田・丙共B医200・昭和56年）、非A非B型肝炎は慢性肝炎に移行する頻度が高いとされ

ているが、これまでの急性感染例での予後調査では、多くは慢性肝炎（非活動型）への移行であり、肝硬変へ移行したとの報告もまだ少なく、まして肝癌発生までを詳細に追跡し得たものはほとんどない（柴崎・甲B医88・昭和56年）などという状況であった。

しかし、昭和57年、昭和58年には、非A非B型肝炎が長期間かけて肝硬変、肝癌へ進展するとの報告が相次いで現れ（倉井ら・甲B医49・昭和57年、清沢ら・甲B医53・昭和57年、大林・甲B医51・昭和57年）、さらに、prospective studyによる肝硬変、肝癌への進展についての研究（市田ら・甲B医90・昭和57年）も発表された。原田英治らは、prospective studyとして、同一症例につき非A非B型肝炎発症から3年4か月で肝硬変に進展した例を報告し（原田ら「非A非B型輸血後肝炎より肝硬変に進展した1例」、甲B医54・昭和58年），その後も、同様の研究（古田ら・甲B医198・昭和58年、古田ら・甲B医91・昭和59年）など、非A非B型肝炎の肝硬変、肝癌への移行を示す知見が集積された。

非A非B型肝炎が慢性化しやすいことは大方の一致した見解であったが、それでも、その長期的予後についてはなお意見の相違がある（吉野・丙共B医207・昭和61年）というのが当時の実態であり、昭和61年秋の日本消化器病学会のパネルディスカッションでは、「まだ、統一した意見の一致をみていない」と結んでいた（丙共B医208・昭和63年）。

#### d まとめ

以上によれば、1980年代には、非A非B型肝炎は、B型肝炎、非A非B型散発性肝炎に比して高率に慢性化することが報告されるようになり、輸血後長期間経過後、肝硬変から肝癌に進展する症例が報告されるようになっていたが、非A非B型肝炎の予後は明らかになっ

ておらず、いまだ研究途上であって、予後が重篤であることが知見として確立したとはいえない。

原告らは、慢性化率の高さと慢性肝炎から肝硬変への移行例をもつて非A非B型肝炎の予後の重篤性を主張するが、慢性化率だけではなく、慢性肝炎から肝硬変や肝細胞癌への進展率や、肝硬変、肝細胞癌を含む肝疾患による死亡率を見る必要があり、そうすると、いまだ予後が重篤であることが知見として確立したとはいえない。

#### ウ 補足説明

##### (ア) 証拠評価の考え方

本件訴訟では、争点となっている非A非B型肝炎、C型肝炎の知見、その変遷、予後の重篤性等の立証のため、飯野、大林、大内各証人は、原告申請証人として、矢野証人は、被告国申請証人として、それぞれ証言したが、いずれも長年の肝炎の研究及び臨床（治療）に携わった豊富な経験に裏付けされたものであり、十分考慮に値し、基本的には、採用できる。

もっとも、申請された各証人の立場、本件訴訟で対象となっているのは、数十年にわたる肝炎の知見、その変遷であり、限られた時間と質問事項に対する回答という証言としての制約もあること、記憶の鮮明、不鮮明、自らが研究、体験していなかった時期、分野の出来事等もあること、C型肝炎の知見がかなり明らかになった現在の状況と当時の状況とを峻別することが困難であることなどからか、各証人の証言等には、趣旨、ニュアンスが必ずしも一致していない部分があり、それぞれの当事者の立場を擁護、裏付ける内容のものとなっている。このようないわゆる専門家証人の証言、陳述の証拠評価は、通常の事実認定とは違った側面があり、困難を来す。しかし、基本的には、肝炎の知見とその変遷は、過去の特定時点の医学的知見が問題となっていることからすれば、その

当時に発表された文献等の記載を基本に認定していかざるを得ないものであり、上記各証人の証言等についても、特に、その時代の時代背景を補足し、あるいは研究の趣旨、目的を適切に理解しているものかどうか、各文献に異論を述べている場合には、その根拠に合理性があるかどうかなどの観点から、検討することになる。

上記知見のまとめは、基本的にこのような点を考慮して、認定したものであり、上記各証人の証言等のうち、上記認定に沿わない部分は、当時の各文献、これに沿う上記各証人の証言等に照らして、採用できない。

#### (イ) 厚生省推薦映画「肝硬変成因究明の軌跡」について

a 証拠(甲B医233, 249ないし251)によれば、昭和53年(1978年)11月、映画「肝硬変成因究明の軌跡」が制作されたこと、同映画は、一般人への啓蒙用映画であり、監修者には、当時の我が国における肝炎研究の主要なメンバーが参画しており、厚生省も推薦していること、同映画は、この当時の「肝硬変の成因」に対する認識を明らかにしており、肝硬変の原因について、歴史を追って紹介し、肝硬変の成因としてウイルスが関与することを順次説き明かしていることが認められる。

b そして、上記映画の作成目的、監修者等からすれば、同映画は、学術的に信用性が高いといえる。

そして、上記映画は、基本的には、昭和53年当時の肝硬変に関する知見を紹介するものといえるが、上記証拠によれば、その中において、既にA型肝炎及びB型肝炎の病像が明確となっていること、非A非B型ウイルスが存在すること、非A非B型肝炎が慢性肝炎、肝硬変に進展することから、非A非B型肝炎は、肝硬変の成因となることが推測されていたことを明らかにしていること、他方、同映画は、B型肝炎解明に伴い、当時判明していた点と今後解明していくべき課題を残していたことも触れており、例えば、非A非B型肝炎の正体及び成立病理はいまだ解明

されておらず、未知の第3、4のウイルス性肝炎として総称され、非A非B型肝炎の正体及び成立病理の解明が残された最大の課題とされており、B型肝炎と異なり、今後の研究によるものとされていたことが認められることからすれば、上記映画をもって、作成された昭和53年時点で、既に非A非B型肝炎の病像が明確になっていたとまでいふことはできない。

#### (カ) 日本肝臓学会回答書について

a 社団法人日本肝臓学会は、厚生労働省からの照会に対し、平成14年6月24日付けで社団法人日本肝臓学会理事長沖田極作成名義の「フィブリノゲン製剤に係るC型肝炎（非A非B型肝炎）について」（甲B医15。以下「日本肝臓学会回答書」という。）との文書を回答したものであるが、これは、各時代ごとに、当時の文献を丹念に取り上げて検討し、C型肝炎（非A非B型肝炎）の発生原因、予後及び予防に関する考察をしているものであつて、基本的には採用できるというべきである。

b もっとも、上記日本肝臓学会回答書には、「現時点から振り返れば、C型肝炎の予後が不良であるとの推定は40年前になされており、その実証が約20年以前であったということである。」との記載がある。

この点につき、この回答書の原案を作成した飯野証人は、現時点だけではなく、当時からみても、そのとおりであるとし、上記記載について、急性肝炎が慢性化した場合には肝硬変、肝癌に進展するであろうということ、予後が不良であることは、既に40年以前に作業仮説として存在していたが、20年の間に慢性肝炎が肝硬変、肝癌になるというデータが集積されたので、20年前には、作業仮説が実証された、予後が不良であることは実証されたという意味である旨の証言をしている。

そして、原告らは、上記回答書の記載や飯野証人を主たる根拠の一

つとして、C型肝炎の予後の重篤性を主張する。

c しかしながら、上記日本肝臓学会回答書の作成名義人である同学会監事（上記回答書作成当時は理事長）沖田極は、平成17年3月18日付け意見書において、「C型肝炎の研究が進んだ現在から過去を振り返って解釈した記載であって、40年前あるいは20年前に既にC型肝炎の予後が悪いと推定されていたとか、実証されていたという意味ではありません。」としているところ（乙B医211），上記日本肝臓学会回答書の当該箇所及び文書全体を素直に読めば、沖田極の上記意見が相当であるということができる。

d さらに、40年前といえば、昭和37年、20年前といえば、昭和57年になるが、その各前後に発行された前記各文献をみると、予後の重篤性については、いまだ見解の相違があり、統一的な見解が確立していたとはいえない状況であったものであり、そうすると、とりわけ、20年前には「実証」されたといえるかについては疑問が残る。

e しかも、飯野証人は、自らが執筆した「慢性肝炎 C型慢性肝炎の治療」（平成4年）において、「C型慢性肝炎の予後については従来から、予後は良好とするものと、予後は不良とするものに意見は大きく分かれていたが」と記載し、さらに、「C型肝炎の臨床 HCVキャリアの自然経過」（平成6年）において、「C型肝炎ウィルス（HCV）感染を確認しうるようになって数年であり、感染からキャリア化、キャリアの自然経過を述べるには時間的に不十分であり、その全像を述べることはできない。」と記載し、「慢性肝炎の治療・最近の進歩～C型肝炎を中心として～」（平成13年）において、「C型肝炎の経過を単純化して話をしましたけれども、本当は感染してからこの中間の過程は、実はわかっていない。ウィルスが見つかったのは10年前ですから、この10年間のこととははつきりわかる。しかし、

その前、非A非B型肝炎と言っていた時代は、GOT・GPTに異常があつて、ある程度以上の慢性肝炎で活動性が高い人のデータを我々は持っておりますけれども、そうでない人の途中の経過は全然わからないということがあります。」と記載しているところからみても、20年前には「実証」されたとの飯野証言は、自らの論文の記載内容とも齟齬しており、後から振り返った意見であることが推測される。

f また、飯野証人自身、上記日本肝臓学会回答書の当該箇所につき、現時点から振りかえればということで書いていていること、何十年かを全部総括すれば、今の視点から見ればそうなるということを認める証言や、沖田意見書と基本的に同じ考え方である旨の証言もしている。さらに、飯野証人は、「推定」、「実証」と書いたよりも10年後くらいになって、慢性肝炎の段階を重いものから軽いものまで程度分けし、それぞれがどう進んでいくかが分かって全体がつながってくるという精密な研究ができるようになったのは、この10年くらいである、要するにC型肝炎が見つかってから細かい分析ができるようになった、しかし、おまかにことははるか前に分かっていたと証言するが、これが実態に合っていると思われる。

g なお、飯野証人は、「20年前に実証された」としている点について、昭和58年（1983年）に原田英治が発表した「非A非B型輸血後肝炎より肝硬変に進展した1例」（甲B医54・「肝臓」第24巻9号）を指しているとも証言する。

しかし、上記論文は、「非A非B型輸血後肝炎より肝硬変に進展した1例」との表題での症例報告であり、その緒言には、非A非B型輸血後肝炎から慢性肝炎を経て肝硬変にまで進展した症例の報告はまだ数少ない、筆者らは、最近非A非B型輸血後肝炎から3年4か月の比較的短期間のうちに肝硬変に進展した症例を経験したので報告する

旨記載しているとおり、発表当時（昭和58年3月4日受付）においては、1例の珍しい報告との趣旨であった。飯野証人は、上記論文につき、急性肝炎になったときに他の原因による肝障害がないことを押さえており、それが肝硬変にまで至ったという症例としては、科学的に厳密な最初の症例報告、実証例といえると証言する。しかし、後になってみれば、先見性があり実証されたとの評価がされた報告であったとしても、1例の症例報告は、発表された時点で直ちにその内容が医学的知見として評価されるものではないから、同論文をもって、直ちに「実証」され、当時の一般的な医学的知見であったということはできない。

h したがって、飯野証言中、20年以前に「実証」されていたとして、C型肝炎の予後の重篤性を強調する部分は、採用できない。

(e) FDAにおけるフィブリノゲン製剤の製造承認取消しと非A非B型肝炎  
米国では、FDAが昭和52年（1978年）12月、フィブリノゲン製剤の製造承認を取り消したが、その経緯は、前記認定のとおりである。  
この点につき、被告らは、FDAのフィブリノゲン製剤の承認取消しはB型肝炎の感染リスクを考慮したものであり、非A非B型肝炎リスクは考慮の対象になっていないと主張する。

これに対し、1977年（昭和52年）当時、FDAの血液及び血液製剤部長であり、FDAのフィブリノゲン製剤の製造承認取消しに直接関与したルウェリス・バーカー証人は、非A非B型肝炎が主な肝炎の問題とされるようになっていた、非A非B型肝炎リスクは考慮の対象になっており、非A非B型肝炎の感染危険性をも重視されていた旨証言する（甲D5、6）。

しかし、前記認定のとおり、FDAの検討内容には、B型肝炎の感染リスクに関する記載は沢山あるものの、非A非B型肝炎リスクに関する記載はほとんど見当たらないことからすれば、FDAのフィブリノゲン製剤の

製造承認取消しに際し、非A非B型肝炎リスクが正面から考慮されていたというには無理があり、B型肝炎の感染リスクが考慮されていたものというべきである。仮に、ルウェリス・バーカー証人が証言するように、非A非B型肝炎リスクも考慮の対象になっていたとしても、非A非B型肝炎はいまだ知見の集積途上であったこと、非A非B型肝炎はB型肝炎に比べて症状が軽いとされていたこと（乙B医283）などをも考慮すれば、B型肝炎の危険ほどには重視されていなかつたのではないかと思われる。

### 3 フィブリノゲン製剤によるC型肝炎感染の危険性

#### (1) HCVの感染経路

証拠（甲B医1ないし4、乙B医3の2、丙共B医109）によれば、C型肝炎ウイルスの感染経路について、以下の事実が認められる。

HCVの感染源は、HCVに感染しているヒトの血液であり、これが何らかの経路で被感染者の血液中に入ることにより感染する。

HCVの感染経路は、垂直感染（母子感染）は、頻度数%以下で例外的とされ、水平感染が主要な感染経路である。HCVの感染経路は、医療行為を介する感染とそれ以外に大別される。

医療行為を介する感染としては、輸血、血液製剤の投与、汚染注射針の再利用、針刺し事故、血液透析、鍼治療、臓器移植などがある。このうち針刺し事故については、針刺しによる感染成立頻度は約10%と少なく、さらに持続感染が成立するのは約1%と報告されている。

医療行為以外の感染経路としては、覚せい剤・麻薬などの回し打ち、刺青などがある。

HCVでは、夫婦間感染、家族内感染の頻度は少なく、頻度は報告者によって異なるものの、せいぜい数%までとされている。

#### (2) HCVの感染力（感染価）

ア 証拠（乙B医3の2・3、288、301、310ないし313、31

5, 317, 297ないし301)及び弁論の全趣旨によれば、HCVの感染力について、以下の文献には、以下の要旨の報告等がされていることが認められる。

(ア) 吉澤浩司ほか「ウイルス肝炎・診断／予防／治療」(平成14年・乙B医3の2・3)

HCVは、HBVに比べて感染力が弱く、HBVでは、HB e 抗原陽性の血清では、 $10^3$ 倍（1億倍）にまで希釈したものを1mlチンパンジーの静脈内に接種した場合でも感染が成立するとされている（このことを $10^3$ CID/mlと表示する。なお、CIDは、「チンパンジー一感染用量」を意味する。）が、HCVでは $10^3$ ないし $10^6$ CID/mlであるとされている。そのため、HCVとHBVとでは、同じ量の血液による汚染が起こった場合でもHCVでは感染が成立する頻度は低い。

HCVに感染しているヒトの血液に汚染された注射針、手術時の縫合針などによる針刺し事故の場合の感染率は汚染事故を起こした人の1ないし2%にとどまり、HBVの場合に比べて格段に低いことが分かっている。

(イ) 吉澤浩司ほか「C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を中心とする疫学的研究 平成13年度ないし平成15年度総合研究報告書」(平成16年3月、甲B医301)

広島大学の吉澤らは、感染価の減弱を最小限に抑える目的で、HCV RNA量が $7.0 \times 10^6$ copys/mlの血清1mlを経静脈的に接種しHCVに感染した7週目の血清(HCVのウインドウピリオドは82日(前提事実))を、採取後直ちに液体窒素にて瞬間凍結したもの(HCV RNA量 $4.2 \times 10^5$ copys/ml)を継代接種用材料とし、これを、あらかじめ採取、保存しておいた被接種チンパンジーの

自己血清にて稀釈して経静脈的に接種し、経過を観察した。

その結果、 $10^5$ 倍稀釈した接種材料(1copy/ml相当)各1mlを接種した2頭のチンパンジーではHCVの感染は認められなかつたのに対し、 $10^4$ 倍稀釈した接種材料(10copy/ml相当)各1mlを接種した2頭のチンパンジーでは、2頭とも接種後1ないし2週間にHCVの感染が成立したことを確認した。

吉澤らは、この実験の結果、HCVの感染成立に必要な最少HCV量(絶対量)は10copy相当であることが明らかとなつたと報告している。

(ウ) 厚生省非A非B型肝炎研究班「日本人C型肝炎患者血清感染性のタイトレーション実験」(平成6年、甲B医311、甲B医312)

C型肝炎の診断研究に用いるパネル血清のためのスタンダード株設定とワクチンの有効性試験の際に使用する感染性の明らかな血清を確保し感染価の高いチャレンジ血清を決定することを目的として、日本人C型肝炎患者血清の感染性のタイトレーション実験を行つた。

C型肝炎ワクチン開発の際の有効性試験に用いる感染価の高いチャレンジ血清を確保、決定する目的で、タイトレーション実験を施行した。

血中HCV RNAが高タイマーと判定されたヒトC型肝炎患者血清No.4とNo.6が選ばれ、希釈血清各1mlを各チンパンジーに接種した(なお、血清No.4とNo.6は、HCV抗体価が高値の慢性肝炎患者血清由来である(甲B医314))。その結果、血清No.4では $10^{-2}$ 希釈でも感染が成立せず、No.4の感染価は、 $10^2$ CID<sub>50</sub>/ml未満で低感染価であること、No.6では $10^{-5}$ 希釈でも感染が成立し、No.6の感染価は、 $10^{5.5}$ CID<sub>50</sub>/mlで高感染価であった。接種前のRT-PCR法による検索結果から血清No.4はNo.6と同等かより高い感染価を有することが予測されたが、チンパン

ジーを用いて感染実験を施行することによりin vitroでの実験結果による血中HCV RNA量in vivoでの実験の感染価とは必ずしも一致しないことが判明した。

(e) 土方ら「C型肝炎ウイルスの勾配遠心分離法による研究：循環中免疫複合体の証明」(平成5年, 甲B医310, 甲B医311)

土方らが実験に用いた材料は、生体内感染力の高い血漿H及び血漿6(上記(f)の実験の血清N o. 6と同じ。), 生体内感染力の低い血漿F及び血漿4(上記(f)の実験の血清N o. 4と同じ。)である。

血漿Hは、患者HからC型肝炎急性期の早期(輸血後7週目)に血漿として採取されたもので、チンパンジーによる感染実験によると、感染力は、 $10^6$ . $^5$ CID/m<sup>1</sup>であった。RT-PCR法による力価は、 $10^7$  genome/m<sup>1</sup>であった。なお、血漿採取時点では、患者Hは、HCV抗体は陰性であった(甲B医326)。

血漿Fは、慢性C型肝炎患者Fから輸血後約1年目に血漿として採取されたもので、チンパンジーによる感染実験によると、感染価は<10 $^2$  CID/m<sup>1</sup>と推定された。RT-PCR法による力価は、 $10^5$  genome/m<sup>1</sup>であった。

血漿6は、チンパンジーによる感染実験によると、感染価 $\geq 10^5$  CID/m<sup>1</sup>であった。RT-PCR法による力価は、 $10^5$  genome/m<sup>1</sup>であった。

血漿4は、チンパンジーによる感染実験によると、感染価< $10^2$  CID/m<sup>1</sup>であった。RT-PCR法による力価は、 $10^4$  genome/m<sup>1</sup>であった。

土方らは、これらの血漿を材料として用いてショ糖密度勾配遠心分離法、抗ヒト免疫グロブリンで免疫沈降検査等の実験を行い、密度勾配遠心法によると、感染力の高い血漿中のHCV RNAは、低比重領域に

検出されるのに対し、感染力の低い血漿中のHCV RNAは、高比重領域に検出され、免疫沈降検査によると、感染力の低い血漿中のHCV RNAは沈殿に、感染力の高い血漿中のHCV RNAは上清に主に認められるとの実験結果を報告し、現在のところ、未確認の何らかの抗HCV抗体が、少なくとも部分的にはHCVピリオン高比重集団の出現及びHCV感染力の低下にかかわっているものと考えられるが、現在のところ、抗HCV抗体がHCVの比重をどのように変化させるのかは明らかになっていないと考察している。

(f) 土方ら「C型肝炎ウイルスのin vitro感染実験系」(平成5年, 甲B医315)

土方らは、同人らの上記論文「C型肝炎ウイルスの勾配遠心分離法による研究：循環中免疫複合体の証明」(甲B医310)を引いて、血漿Fや血漿N o. 4では、HCV粒子が抗体と結合した複合体を形成していることが分かっていると述べている。

土方らは、HCVに感受性を持つヒト細胞株HPB・Ma細胞を用いて、HCV材料(上記(e)の論文の実験で使用された血漿H, F, 4, 6の外血漿K及び血漿34)の感染価を測定する実験を行い、HCVの細胞への吸着効率が感染価と相關することが明らかになったとし、また、吸着効率の悪い材料血漿中のHCVの吸着効率の悪さはウイルス粒子に付着している抗体が原因であると考えられること、このように免疫複合体として存在するHCVは、細胞に吸着できず、細胞内でのウイルス複製サイクルを開始することができないと述べ、HCV粒子に結合し、ウイルスの細胞への吸着・侵入を阻止する抗体は感染の第一段階をプロックすることで感染防御に働く中和抗体でもあると考えられると述べている。

(g) National Institute of Health「NIH Consensus Statement on Manag

ement of Hepatitis」(2002年, 甲B医313)

HCV RNAは、持続感染の間、一般に、 $10^5$ から $10^7$  IU/mLという高水準に達するが、その水準は広く変動し得るとされている。

(e) 日野ら「慢性C型肝炎患者における循環する低密度HCV粒子の相対数と疾患活動性との相関関係」(平成9年, 甲B医317)

日野らは、無症候性キャリア患者6人と慢性肝炎患者13人の血清中の、高密度HCV粒子（免疫複合体を形成していると考えられる。）の数と低密度HCV粒子（高い感染性を有する。）の数の相対比率を2回測定する実験を行った。全患者で、低密度HCV粒子の数は、高密度HCV粒子の数より等しいか少なかったが、無症候性キャリア患者では、全患者で高密度HCV粒子の数が低密度HCV粒子の数を一貫して超えていたのに対し、慢性肝炎患者では、2回採血された10人の患者のうち7人で少なくとも1度は高密度HCV粒子及び低密度HCV粒子の数が同じであった。また、両タイプの粒子の数が同じであった場合、最初の採血から2か月以内にALT値が有意に上昇した。

結論として、血液中を循環する低密度HCV粒子の相対的な数と慢性C型肝炎患者における疾患活動性との間に相関関係があることを見付けたと述べている。

(f) 松浦善治「C型肝炎ウイルスの感染機構」；平成14年, 甲B医296, 「C型肝炎ウイルスの感染機構の解析と中和抗体の開発」；平成14年, 甲B医297, 「C型肝炎ウイルス感染の分子機構と臨床への応用」；平成15年, 甲B医298)

大阪大学の松浦は、HCVに対する免疫応答と中和抗体について、要旨以下のことを述べている。

HCVは、その多様性や遺伝子にアミノ酸が変異しやすい領域が存在するため、宿主の免疫監視機構から逃れ、持続感染が成立するものと考えられており、HCVワクチン開発は苦戦を強いられている。HCVを生体から排除する方法として治療用ワクチンのほかにHCVを中和できるヒト抗体が考えられ、イタリアのカイロン社のグループは、哺乳動物細胞で発現させたE2蛋白がヒト細胞表面に存在するCD81に結合することを見い出し、この結合を阻止する抗体（NOB抗体）を検出するアッセイ法を開発したが、このNOB抗体は、感染防御が認められたチンパンジーだけでなく、実際に慢性C型肝炎から自然治癒した症例では、高率に検出されることから、HCVの生体からの排除にこの抗体が重要な役割を果たしているものと考えられる。

(g) 松浦善治「慢性C型肝炎に対する治療用ヒト型抗体の開発に関する研究」；平成15年, 甲B医299)

松浦は、HCVの抗E1抗体及びE2ヒト型モノクローナル抗体の中和活性をHCVに持続感染しているチンパンジーを用いて評価する実験を行い、抗体投与により一過性にウイルス価の減少が認められたもの1週間後には元のウイルス力価に戻ったが肝機能の改善傾向が認められたと報告している。

(h) 吉澤浩司ほか「C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究」；平成16年, 甲B医300, 301)

総括研究報告書では、チンパンジーを用いたHCVの感染実験で、HCV接種後5日目にチンパンジーの末梢血中のHCV RNA量はNATの検出限界である $10^2$  copy/mLに到達すること、チンパンジーの末梢血中のHCV RNAが2倍に増えるために要する時間(doubling time)及び10倍に増えるために要する時間(log time)は、それぞれ6.3～8.6時間、1.3～1.8日であること、HCVの接種後9日ないし10日目にチンパンジーの末梢血中の1回目の樹状細胞の活性化がみられ、この時期に一致して、末梢血中のHCV RNA量

はいったん減少に転ずることが明らかになったと報告している。

(2) 岡本宏明（「C型肝炎ウイルスおよびその類縁ウイルスの分子進化」  
；平成8年、乙B医288）

岡本は、HCVのHVR（超可変領域；HCV遺伝子のE2領域のN末端に存在する25ないし30アミノ酸残基からなる変異に富んだ亜領域）と宿主免疫反応について、以下のように述べている。

持続感染中に絶えず変異し続けるHCVのHVR配列に対して、宿主はそれを抗原エピトープとして認識して抗体を產生していることが明らかにされており、一方、HCVは、HVRの抗原性を変えながら宿主の免疫学的な攻撃から巧みに逃れ、感染状態を維持できているものと推測されている。

HCV RNA titerとチンパンジー感染価との間に乖離が認められる例があり、ショ糖密度勾配遠心法によるほぼ等しい血清では、比重の軽いフラクションで単一のピークとしてHCV RNAが検出され、比重の軽いHCV粒子がdominantになっているが、それに対して、両者のtiterに乖離が認められる血清サンプルでは二峰性となり、比重の重いフラクションのウイルス粒子には主としてγ-グロブリンが結合していることが明らかにされている。感染初期には前者のパターンを示し、感染の経過とともに次第に後者のパターンに移行していくことが明らかにされている。そして、このような粒子とimmune complexを形成している抗体の少なくとも一部はHVRに対する抗体であると考えられている。実際、血中で抗体と結合せずに遊離の状態で存在しているHCV粒子は感染性を有し、逆にγ-グロブリンが結合している重いフラクションのウイルスは感染が阻止され、その感染阻止にHVRに対する抗体が関与していることを強く示唆するデータがチンパンジー感染実験から示されている。

イ 以上の文献上の報告等を総合すれば、HCVの感染力について、次のとおり認めることができる。

HCVは、一般に、HBVに比べて感染力が弱いといわれているが、感染力の減弱を極力抑えた条件下では、10ないし20 copy程度のウイルス量で感染し得る。

HCVの感染力を減弱させる一つの要因に、中和抗体によるHCVの中和がある。

HCVに対する免疫応答においては、宿主はHCVに対する中和抗体を产生し、中和抗体がHCVと結合して免疫複合体を形成すると、HCVの感染性は阻止される。もっとも、HCVに対して中和抗体は产生されるものの、HCVは、その遺伝子に多様性がみられること、また、中和に抵抗性の変異体が出現すること等によって、宿主の免疫機構から逃避して持続感染するものと考えられている。このように、血中で中和抗体と結合せずに遊離の状態で存在しているHCVは感染性を有している。

感染初期は、免疫複合体を形成せず遊離の状態で存在しているHCVが優勢であるが、感染の経過とともに、遊離の状態のHCVとともに中和抗体とHCVの結合した免疫複合体が存在するようになる。この遊離の状態のHCVと免疫複合体との相対的な比率は、慢性C型肝炎の疾患活動性との間に相関関係があり、無症候性キャリアでは、免疫複合体の比率が高いが、疾患活動性が高くなると、相対的に遊離の状態のHCVの比率が上がると考えられる。

したがって、感染初期のC型肝炎患者の血中には感染性を有するHCVが相対的に多量に含まれているのに対し、感染から時間が経過したC型肝炎患者の血中には、免疫複合体を形成し感染性が阻止されたHCVが相当量含まれていると考えられる。もっとも、前記認定のとおり、HCVの持続感染の原因として、HCVの遺伝子の多様性及び遺伝子の一部が変異し

やすいため宿主の免疫機構から逃避する機序が考えられていることからすれば、HCV持続感染者の体内においては、上記のような機序で中和抗体から逃れているHCVは、常に存在していると考えられること、その量についても、HCV RNAのウイルス量の水準は、持続感染の間、広く変動し得るといえ、一般に、 $10^5$ から $10^7$  IU/mLという高水準に達するとされていることからすれば、仮に、ウイルス量中、免疫複合体の比率が高くなったとしても、いまだ感染性を有するHCVも相当量含まれているというべきである。

また、HCVは倍加時間が短く、他方でHCV抗体検査でのウインドウピリオドが長いことからすると、HCV感染からHCV抗体検査で検出可能なレベルまでHCV抗体が產生されるまでの間に、免疫複合体を形成していない遊離の状態のHCVが血中に相対的に高レベルな状態がしばらく続くと推認される。

### (3) フィブリノゲン製剤の原料と製法

#### ア フィブリノゲン製剤の原料血漿供給源

前記前提事実、証拠（甲B 医 156）及び弁論の全趣旨によれば、フィブリノゲン製剤の原料血漿の供給源について、以下の事実が認められる。

ミドリ十字は、昭和54年以前には、血漿分画製剤の原料血漿を、国内血漿に加えて、大韓民国の縁十字社、カナダのコンティネンタル・ファーマ社、米国のアルファ社、Albugam AG社、Dia-Cham社、イスのAlbugam AG社、シンガポールのF.Pordes & Co. (Pharmaceutical) 社などから輸入していたが、これらを原料として製造された画分Iのどの程度がフィブリノゲンの原料として使用され、どの入手先の原料血漿がフィブリノゲンの原料として使用されたのかは現在明らかではない。昭和55年以降については、昭和55年以降昭和62年11月までに製造したロットのうち約40%が輸入有償採血由来血漿のみを原料とし、約60%については輸入有

償採血由来血漿と国内有償採血由来血漿の両者を原料としていた。昭和63年10月、平成3年1月及び平成4年5月から同年10月に製造したロットには、輸入有償採血由来血漿と国内有償採血由来血漿の両者を原料としたロット、輸入有償採血由来血漿のみを原料としたロット、国内有償採血由来血漿のみを原料としたロットが含まれていた。なお、昭和62年12月から昭和63年9月、同年11月から平成2年12月、平成3年2月から平成4年4月、同年11月から平成5年8月までは製造実績はない。

平成5年9月以降に製造したロットは国内献血由来血漿のみを原料としており、現在に至っている。

#### イ フィブリノゲン製剤の基本的な製造方法

前記前提事実、証拠（甲B 他 26）及び弁論の全趣旨によれば、フィブリノゲン製剤の基本的な製造工程は、多くの供血者の血漿をプールし、そのプール血漿を分画、精製、除菌濾過し、最終バルクからバイアルへ分注し、凍結乾燥するというものであったこと、フィブリノゲン製剤の製造に使用されたプール血漿は、数千人から約1万人（昭和62年当時、約1万人）分のプール血漿であったことが認められる。

### (4) フィブリノゲン製剤の原料と製法上の危険性

#### ア フィブリノゲン製剤の原料の危険性（有償血漿）

##### （ア） 売血の肝炎感染の危険性に関する文献

上記のとおり、フィブリノゲン製剤の原料には国内外の有償採血（売血）の血漿が用いられていたところ、証拠（甲B 医 63ないし 69、甲B 他 11、14、丙共B 医 342）によれば、売血の肝炎感染の危険性については、以下の各文献等には、以下の要旨の指摘がされていることが認められる。

##### a 村上省三「血清肝炎の輸血対策」（昭和38年、甲B 医 63）

日赤中央病院血液銀行の村上は、「肝臓」において、血液銀行にお

ける血清肝炎対策として考えられる方策のうちの一つとして、献血・預血、血液保険又は患者周囲のいわゆる「family donors」の動員による肝炎ウイルス保有者の少ないグループより血液の提供を求め、売血制度を禁止（ないしは制限）することを挙げている。村上は、売血の危険性について、Allenその他は、職業を持っている人は無職の供血者よりも肝炎を起こすことが少なく、Hoxworthも売血者血液は献血者血液よりも4倍危険であるとし、また、Potter, Norrisなども囚人血液は献血者血液に比べて4、5倍肝炎発生率が高いとし、貧困者からの血液提供をやめなければ肝炎問題は解決しないといわれていることに触れている。そして、我が国の状況については、医療に使用される血液の97%はいまだ売血によって得られたものであり、しかもそのうちのかなりの部分が貧困者階級、ことにそれが集団的居住を行っている階層から得られており、これらのグループでは麻薬中毒、覚醒剤中毒などがみられ、また、職業的供血者が増血剤注射を行っていること及びこれらの注射が肝炎ウイルスを死滅せしめ得ないような不完全な消毒の下に行われていることが知られており、これらのグループは肝炎ウイルス蔓延に好適な環境を作っていると指摘している。

さらに、売血以外の方法で血液を得る場合は問診により肝炎既往歴者を除外し得る利点があることも指摘している。

b 吉利和ほか「ビールス性肝炎と輸血」（昭和39年、甲B医64）

雑誌「内科」掲載の座談会において、脇坂行一は、職業的売血者について、職業的売血者は経済的に恵まれない人が比較的多く、環境も余り恵まれないこと、それらの人の中には、文献などによると覚せい剤や増血剤などを、消毒の不十分な注射器で自分で注射している者がかなりおり、その中に肝炎ウイルスのキャリアがあれば、そういうグループの間に肝炎ウイルスが蔓延しやすいというようなことがあるの

ではないかといわれていることを紹介している。

c 吉原なみ子「供血者の選択に必要な検査」（昭和58年、甲B医65）

吉原は、輸血後肝炎の発生頻度とHB抗原検査の変遷を述べる中で、国立療養所東京病院の片山の追跡調査を引き、売血が主体であった民間血液銀行の時代の昭和38年ないし昭和39年の輸血後肝炎は、50%を超えており、輸血を受けた患者は2人に1人が黄色くなった時代であるが、売血を廃止して献血制度への移行期の昭和40年から昭和42年には31%と減少し、昭和43年に日赤血液センターの献血の一本化が完全実施されるに至り、輸血後肝炎は約16%と減少したと述べている。

d 水野明「輸血による血清肝炎の発生とその対策」（昭和38年、甲B医66）

水野は、雑誌「肝臓」掲載の論文において、学生を主体とした東大輸血部の供血者群と血液銀行の供血者群のSGOT値（異常値41単位以上）を測定比較したところ、東大輸血部の供血者群においては、異常値を示す者は2.1%であるのに対し、血液銀行の供血者群では、6.0%に達し、しかも、101単位以上のものが2.2%もあったと報告している。また、輸血量の比較的少ない胃・十二指腸潰瘍患者について昭和36年ないし昭和37年の2年間の発黄率を血液の供給源別に調査したところ、輸血部採血のみの場合の発黄は1例もなく、血液銀行の血液を用いた群では5例の発黄があり、しかも血液銀行からの血液のみを用いた場合の発黄率が最高値を示したと報告した。水野は、これらの調査等から、職業的供血者からの採血を行っている血液銀行の血液を用いると輸血後の血清肝炎が増加すると考えられ、できれば家族からの採血や、予献血を用いるなど、恵まれた生活環境に

ある供血者の血液を用いることが望ましいが、現状ではすべての輸血に対して予献血を用いることは困難なので、輸血の適応をより厳格にし、不必要的輸血は避ける必要があると述べている。

e 村上省三「輸血後肝炎の予防対策—供血者の管理—」(昭和39年、甲B医67)

村上は、雑誌「内科」掲載の論文において、水野の報告(上記エ)等を引き、売血と予献血血液では、予献血血液の方が肝炎発生率が低いとし、その理由として、第1に、予献血では肝炎既往歴者を問診によって除くことが可能であるのに、売血ではこのことがほとんど期待できないとする。現状では生化学的検査法や血清学的検査法などにより確実に血清肝炎ウイルス保有者を摘発することは不可能である一方で、いったん血清肝炎に罹患すると肝機能検査によって異常が認められなくなつてもかなり長い期間肝炎感染の危険があるため、問診で肝炎を除去し得るか否かは無視できない予防法の一つであるが、職業的供血者では肝炎の既往の申告を期待できないとする。第2の理由として、肝機能異常者が必ずしも血清肝炎ウイルス保有者とはいはず、また、肝機能が正常でも血清肝炎ウイルス保有者ではないとは断言できないものの、予献血者と売血者とでは、種々の肝機能検査値にかなり顕著な差が認められ、肝機能異常の血液を使用した場合血清肝炎発生率が高いことから、予献血血液使用群では肝炎発生について良い成績が得られているとする。第3の理由として、売血では供血者のフォローアップがほとんど不可能であるとする。職業的売血者の多くは偽名を使用し、住所を偽ったり住所不定であつたりするため、検査のため呼び出そうとしても不可能な場合がほとんどであり、肝炎でも、肝炎患者に輸血した供血者を調査していわゆる「silent carriers」を摘発する場合に大変な困難を感じるとする。村上は、以上の観点から、売

血制度から速やかに予献血に切り替える必要があると述べている。

f 「昭和41年度 血清肝炎の予防に関する研究」(昭和42年、甲B医68・丙共B医342)

昭和40年9、10月の2か月間に輸血、輸血漿あるいは血液製剤を使用した症例について、血清肝炎の発生頻度を全国規模で調査したところ、供血者別の発生頻度は、売血によるもの38.3%，預血22.0%，献血17.0%であったことが報告されている。

g 中尾喜久「本邦における血清肝炎の問題点」(昭和39年、甲B医69)

中尾は、血清肝炎の対策面での問題点として、供血体制が営利事業的性格で行われていることを最も強く問題視すべき点として指摘し、規制はあるにしても血液を高価に売ろうとし、血液を安価に採集しようとする人間性の心理的弱点と複雑な社会悪の諸要素とが絡み合つて、我が国における供血事業の一面の暗さを形成しているように思われる。健全な供血者層を広めて、眞の意味での血液銀行の制度を確立することが、目下の最大の急務であり、これこそが我が国における血清肝炎発生の恐るべき高頻度を低下せしめる最短の道であろうと述べている。

h 厚生省薬務局生物製剤課(「血液事業の現状 昭和59年度」;甲B他11)

血液銀行が各地に設置された当時の売血者は、おむね失業者やその日の仕事にあぶれた日雇い労働者などの一部の限られた階層の人々が多く、その背景は暗いものがあり、その後、血液を売ることにより安易に現金を入手できることから、自己の健康をも顧みず売血を常習とする者が現れ、頻回採血の弊害が目立ち始めたこと、固定化した売血者からは、採血基準を無視した過度の採血が行われがちとなり、昭

和34年ころから売血常習者の健康問題としての貧血傾向が目立ち始め、さらに売血の血液は「黄色い血」と呼ばれ、輸血用血液としての品質低下や輸血後肝炎の発症などの弊害が増加してきたことが指摘されている。

i 青木繁之（「血液供給と血液事業の諸問題」；昭和61年、甲B他14）

（財）献血供給事業団理事の青木は、1980年代前半ころの海外の売血の実態について、我が国で使用されている血漿分画製剤は、その原料血漿のほとんどを海外に依存しており、最大の依存先は米国であると述べている。

さらに、青木は、米国の売血所には血液製剤メーカー直営のものと、個人経営あるいはメーカーでない会社のものがあり約半々と思われるが、メーカー直営店は大変清潔で、週2回しか採血ができないようによく管理されている。しかし、個人経営の売血所は、一般の人が立ち寄れない犯罪地域や貧しい人たちの集まる浮浪者の街にあり、メーカーは、個人経営店と契約していたり、スポット買いをしたりして買入れたりしていると述べている。

(イ) 売血の肝炎感染の危険性のまとめ

上記(i)の文献等の指摘を総合すると、次のとおりいうことができる。

売血（有償採血）は、国内においては、そのかなりの部分を職業的供血者から採取していたが、職業的供血者は経済的、環境的に恵まれない人が比較的多く、麻薬・覚醒剤や増血剤などを、消毒の不十分な注射器で自分で注射している者がかなりおり、これらのグループでは血清肝炎ウイルス蔓延に好適な環境が形成されていた。また、これら職業的供血者に対して肝炎の既往に関する問診を行っても肝炎の既往の申告は期待できなかった。

また、我が国の血漿分画製剤の最大の依存先である米国においても、個人経営の売血所においては、我が国と同様の状況にあった。

このような状況にあったことから、売血者由来の血液には血清肝炎ウイルスが含まれている危険性が高く、現に、我が国の輸血について、売血から献血制度への切替え後、血清肝炎の発症率は有意に減少したことによらしても、売血由来血液は、献血由来血液に比して血清肝炎ウイルスが含まれている危険性が高かった。

(ウ) ドナースクリーニングについて

売血（有償採血）の肝炎感染の危険性は前記のとおりであるところ、フィブリノゲン製剤の有償採血の際には各種ドナースクリーニングが行われていることから、それらドナースクリーニングによる供血者中のHCV感染者排除の効果について検討する。

a 医師による問診

証拠（甲B医67、185）及び弁論の全趣旨によれば、供血者に対する問診では、職業的供血者では肝炎の既往を正直に申告する者はほとんどいなかつたこと、また、肝炎の既往がなく無症状で長い間肝炎ウイルスを保有している者が存在するため本人が自覚していないても肝炎にかかったことがないとは断言できないことが認められる。

そうすると、医師による問診では、供血者本人に肝炎既往の自覚がない場合には効果的なスクリーニングが期待できないし、殊に売血（有償採血）由来のフィブリノゲン製剤の原料血漿においては、供血者本人に肝炎既往の自覚があつても正直な申告が期待できなかつたのであるから、医師による問診ではHCVについてのドナースクリーニングとして不十分であったといわざるを得ない。

b HBs抗原ドナースクリーニング予備検査、HBs抗原ドナースクリーニング（CEP法、RPHA法、RIA法）

証拠（甲B医140の1・2、141の1・2）及び弁論の全趣旨によれば、HBs抗原ドナースクリーニング予備検査及びHBs抗原ドナースクリーニングでは、HCVキャリアを特異的に排除することはできないこと、HBVキャリアについても、感染リスクを低下させることはできるが除去できるわけではないことが認められる。

そうすると、HBs抗原ドナースクリーニング予備検査及びHBs抗原ドナースクリーニングでは、HBV感染者を排除する効果は一定程度認められるが、HCV感染者を排除する効果はなかったと認められる。

c 肝機能検査値（GPT）によるドナースクリーニング（47IUを超えるドナーの排除、正常上限値の2倍以上のドナーを排除、正常上限値以上のドナーの排除）

弁論の全趣旨によれば、GPT数値によるドナースクリーニングによれば、HCV感染者中、GPT数値の異常を呈するに至った感染者については排除することができるが、前記前提事実のとおり、HCV感染者であっても、無症候性キャリアなどではGPT数値に異常がないのであるから、GPT数値によるドナースクリーニングでは、これらの者を排除することはできないことが認められる。

d 以上によれば、フィブリノゲン製剤の有償採血の際に実施されたドナースクリーニング法では、HBs抗原ドナースクリーニング検査ではHCV感染者をスクリーニングする効果はなく、また、医師による問診や、肝機能検査では、HCV感染者をスクリーニングする一定の効果はあったが、その効果は不十分であったといわざるを得ないから、HCV感染者由来の血漿がフィブリノゲン製剤の原料プール血漿へ混入することを防ぐことはできなかったというべきである。

#### イ フィブリノゲン製剤の製法上の危険性（プール血漿）

(ア) 上記のとおり、フィブリノゲン製剤の原料にはプール血漿が用いられていたところ、証拠（甲B医9、57、59ないし62）によれば、プール血漿の肝炎感染の危険性については、以下の各文献等に以下の要旨の指摘がされていることが認められる。

a シドニー・ゲリス（1948年・昭和23年；甲B医57）

正常人血清アルブミン溶液中の同属血清肝炎ウイルスの熱による不活化の研究報告論文である。

ほとんどの疫学研究は、同属血清肝炎の危険は全血よりも血漿でより高いことを強く示唆しており、これはおそらく、多くの供血者（この中にはウイルスに感染した人が存在する可能性がある）からの血漿をひとまとめにした（それゆえに汚染された可能性のある）各プールを、複数の患者に投与することによって発生するのであろうこと、血清アルブミン製品の製造原料のプールの量が大きいということは、かなりの量の製品が、同属血清肝炎ウイルスで汚染されている可能性を生み出すことを肝炎ウイルス不活化方法開発研究の動機を述べる中で指摘している。

b 楠井賢造（昭和28年；甲B医9）

第22回日本内科学会近畿地方会における血清肝炎についての交見演説の内容である。

一般に、プール血漿あるいは血清注射よりも全血輸血の方が肝炎発生率は低いといわれていると述べるとともに、輸血あるいは各種血液製品の注射に伴う血清肝炎予防の問題は、各方面からの研究努力にもかかわらず、今なお未解決のままに残されているとした上で、プール血漿の使用をやめるか、やむを得なければプールの大きさをできるだけ最小にとどめ、一つのプールから採った血漿の注射を受ける人数を制限することも必要かと思うと述べている。

c 岩田和夫（昭和39年；甲B医57）

雑誌「内科」掲載の「肝炎ウイルスその歴史的考察と問題点」と題する論文である。

朝鮮戦争中にアメリカ軍兵士に輸血後肝炎が多発し、全血輸血では3.6%，血液と血漿の輸液を受けたものは21.9%の発生率をみたこと、一般に乾燥人血漿使用の場合に肝炎の発生頻度が高いことが注目され、Spurling（1944年）、Brightman（1947年）らその他による報告がされていること、特に乾燥人血漿は多数の供血者の血漿をプールしたものであるだけに、その発生の頻度は当然に高いものと考えられると述べている。

d U.F.Gruber（1968年・昭和43年；甲B医59）

「失血とそのおぎない」と題する論文である。

乾燥プール血漿による肝炎の発生は唯一単位の保存血漿がすべての血漿プールを汚染し得るからであり、肝炎罹患が無視できない数になることは既に以前より指摘されてきたことであるとした上で、スイス赤十字が乾燥单一供血者血漿に切り替えたと述べている。

e 米国医学会専門委員会（Committee on Plasma and Plasma Substitutes of the Division of Medical Science, National Research Council）（1968年・昭和43年；甲B医60）

同委員会による通常全プール人血漿についての声明である。

第2次世界大戦後、米国内で、大規模プールからの血漿が患者に投与されるようになったが、後に、おそらくウイルスが混入しているために、大規模プールからの血漿使用は肝炎感染の受容し難い危険があることが分かり、この発見が、ウイルスを不活化するための大掛かりな研究開発開始の引き金となったこと、1958年（昭和33年）には、NRC小委員会が、6か月間約32°Cで保存された液状血漿から

は、感染力が最小の製剤が調整できることを保証するデータが得られている旨の声明を発表し、1950年代前半から、紫外線照射及び中には31ないし32°Cで半年間保存も併用されたかなりの量のプール血漿が大量生産、販売されたこと、しかし、Redekerは、紫外線照射と30ないし32°Cの温度で半年保存する方法とを併用しても肝炎感染の危険を取り除くことはできないとのデータを報告したことなどに触れた上、米国医学会専門委員会は、プール血漿の使用は、特別な需要がある明らかなケースがない限り、やめるよう勧告している。

f J.R.Bove（1978年・昭和53年；甲B医61）

「フィブリノゲン危険を冒すだけの価値はあるのか」と題する論文である。

伝統的に加熱処理が不可能なプール血漿製剤からの肝炎感染の危険性は高く、HBsAg陰性のドナーの血液のみを使用することでこの危険性は減少するがなくなつてはいないと述べ、また、たとえ少量のウイルスでも大きなプールを汚染し得ることや、プールのサイズが大きくなるのに従い、感染の危険性が増大することはよく知られていると述べている。

g Arie J. Zuckermanら（1981年・昭和56年翻訳出版；甲B医62）

「肝炎とウイルス」と題する文献である。

プールしたヒト血漿から血漿成分を作成して治療に用いるようになった直後からウイルス肝炎を伝播する危険性の高いことが気付かれていたこと、血液製剤はかつて肝炎を起こすリスクによって分類されたこともあり、新鮮全血や、1人の供血者からの血漿は「平均的な危険」とされ、プールされた血漿やフィブリノゲン、抗血友病因子などは「高度に危険」な製品とされていたこと、HBs抗原の存在頻度は血漿成

分作成元の供血者のHBs抗原スクリーニングを開始してから激減したこと、それはともかく、非A非B型肝炎ウイルスの混在の可能性を考えるとフィブリノゲンや抗血友病因子（第VIII因子）や第IX因子はなお肝炎発症の「高度に危険」な製剤として考えるべきことを指摘している。

(イ) 他方、証拠（乙B医10, 13, 66, 丙共B医392, 393）によれば、以下の文献には、プール血漿の肝炎ウイルス感染の危険性について、以下の要旨の指摘がなされていることが認められる。

a 片山透（昭和62年；乙B医10, 昭和63年；乙B医13）

「肝胆膵」掲載の「輸血後非A非B型肝炎の疫学」と題する論文（乙B医10）及び「外科診療」掲載の「輸血後肝炎」（乙B医13）と題する論文である。

いずれの論文でも、輸血量と輸血後肝炎発症率に関する自験例（国立療養所東京病院、昭和48年から昭和61年）を報告し、輸血量とB型肝炎及び非A非B型肝炎の発症の関係を検討している。起炎ウイルスが確定しているB型肝炎では、輸血量が増えると肝炎発症率も上がるが、直線的にどこまでも比例するわけではなく、やがて頭打ちになるとして、自験例では、輸血量10単位以内、11単位から20単位まででは、輸血量とB型肝炎発症率が比例しているが、21単位から30単位までの辺りで発症率が頭打ちになり、30単位を超えた症例はその症例数も少ないが、そのうちでB型肝炎発症例はなかったことを報告し、大量出血、大量輸血例で感染が起こらないのは、ウイルスが、一緒に入る他の輸血血液中に含まれている中和抗体anti-HBsでブロックされてしまうからであろうと考察している。非A非B型肝炎の場合も同様であるとして、自験例では、輸血量10単位以内、11単位から20単位まで、21単位から30単位までは、非A非

B型肝炎の発症率は上昇するが次第に上昇が鈍化して頭打ちとなり、31単位から50単位まで、51単位から100単位までは、21単位から30単位までにおける発症率より発症率が低かったことを報告している。

b 武智和男（平成4年；乙B医66）

「統医薬品の開発」との文献中、血液製剤のウイルス不活化法について述べた章である。

プール血漿の場合、ウイルスが混入する可能性もあるが、同時にそのウイルスに対する抗体もプールされ、抗体はウイルスを中和し、プール血漿のウイルス感染率を大幅に低下させる場合があること、スクリーニングをしない時期のプール血漿の場合、リスクの高い血漿が混入する一方で、そのウイルスの抗体を持った人の血漿もプールされ、ウイルスを中和することにより、結果的にはそれほど高いウイルス濃度になっていなかつた可能性もあること、ウイルスのスクリーニングが可能になった時点では、プール血漿においては、ウイルスを含む血漿が除外され、抗体を持った人の血漿がプールされるため、それだけで安全性の高い製剤となろうが、抗体の検査によりウイルスの存在を間接的に検査するスクリーニングにより、抗体陽性の血漿がすべて排除された場合、間違ってウイルスが混入すると、その血漿によるウイルス感染のリスクはむしろ増加する可能性もあると考察している。

c Mei-ying, W. Yuほか（「抗C型肝炎ウイルス（HCV）陽性血漿由来の免疫グロブリン製剤中のHCVに対する中和抗体」、2004年・平成16年、丙共B医392）

Mei-ying, W. Yuらは、免疫グロブリン製剤中の中和抗体について次のとおり述べている。

血漿のエタノール分画で製造された米国で承認されている免疫グロ

プリン製剤は、市販静注用免疫グロブリン製剤（I G I V）の一つであるGammagardの事件までは非常に優れた安全性を記録していた。Gammagardの事件では、Gammagardは抗HCV抗体（EIA-2）をスクリーニングした血漿から製造されたが、レシピエントへのHCV伝播があったため1994年（平成6年）2月に世界中から回収された。Gammagard事件の疫学的及び実験室でのフォローアップ研究で、抗HCV抗体のスクリーニングがHCVと抗体の免疫複合体及び中和抗体を血漿から取り除いてしまい、その結果免疫グロブリン製剤の安全性が損なわれたのではないかと示唆された。今回Mei-ying W Yuらが行った研究のデータは、抗HCV抗体陽性血漿から製造されたグロブリン製剤がHCVに対する中和抗体を含有し、それらの抗体が内在性及び外来性のHCVを中和し得ることを確認するものであって、Gammagard事件以前の免疫グロブリン製剤の安全性がHCVに対する中和抗体の存在によるものであることを明瞭に示すものであり、抗HCV抗体（EIA-2）による血漿の抗HCV抗体スクリーニングの実施以後に製造されたGammagardロット中に中和抗体が含まれないということが、この不活化処理のなされていない製剤の安全性が損なわれた機作を示すものである。

d E.Tabor（「血漿分画製剤によるウイルス伝播の疫学：B型肝炎、C型肝炎、HIV1型ウイルスの伝播は認められなくなっている」、1999年・平成11年、丙共B医393、392）

E.Taborは、免疫グロブリン製剤のHCVの感染性について次のとおり述べている。

米国で1994年（平成6年）以前に製造されたI G I M（筋注用免疫グロブリン）を後に試験したところ、多くのロットからHCV RNAが検出されたが、I G I MによるHCVの伝播は報告されてい

ない。いずれの抗HCV抗体スクリーニングも導入されていない時期に得られた血漿プールの90%でHCV RNAが検出されたが、このようなプールから製造された製剤がHCVを伝播する危険を軽減するのに血漿プール中の抗HCV抗体がどのような役割を果たすのかは、抗HCV抗体陽性血漿プールから実験的に得たCohn-Oncley分画が、抗HCV抗体陰性血漿プールの分画に比べてHCV RNAを大幅に低減（前者では4.7log<sub>10</sub>の低減、後者では3.5log<sub>10</sub>の低減）した所見から実証された。

(イ) 上記(ア)、(イ)の文献等の指摘を総合すると、次のとおりいうことができる。

プール血漿では、多くの供血者からの血漿をプールするため供血者中にウイルスのキャリアが存在する可能性が高く、供血者数が増えれば増えるほど供血者中にウイルスのキャリアが存在する可能性が高くなる。また、多くの血漿をひとまとめにするため、たとえ少量のウイルスでも大きなプールを汚染し得る。したがって、プール血漿のプールの規模が大きくなるのに従い、プール血漿へのHCV混入の危険性は増大していく。もっとも、プール血漿においては通常、HCVのみならずHCVに対する中和抗体及び免疫複合体もプールされ、免疫複合体は感染性を阻止されており、また、中和抗体は感染性を有するHCVを中和するため、プール血漿に混入したHCVがすべて感染を引き起こすわけではない。しかし、前記認定のとおり、個々のHCV持続感染者の体内では、変動はあるとはいえたが、常に相当量の感染性を有するHCVが存在すると考えられ、また、持続感染者においてHCVが遺伝子を変異させ中和抗体から免れると考えられていることからすると、プール血漿に含まれる中和抗体から免れるHCVも存すると考えられる。そうすると、プール血漿に混入したHCVがすべて感染を引き起こすわけではないとはいえる。

その内感染性を有するHCVは相当量含まれていると推認される。

この点、被告国は、上記プール血漿の危険性に関する文献は、肝炎ウイルスのうちでも感染力の強いB型肝炎の感染危険性について述べたとみ得るからC型肝炎の感染の危険性の程度について論ずることはできない旨主張する。しかし、必ずしも文献中でB型肝炎との限定が付されているわけではなく、また、プール血漿では多くの供血者からの血漿をプールするため供血者中にウイルスキャリア存在する可能性が高くなることや、多くの血漿をひとまとめてするためたとえ少量のウイルスでも大きなプールを汚染し得ることは、B型肝炎のみならずC型肝炎でも当然妥当するのであるから、被告国のは主張は採用できない。

ウ HCV関連マーカー開発後にフィブリノゲン製剤につき行われたHCV汚染調査

(ア) 証拠(甲B医75, 76, 145, 甲B他231, 丙共B医385)

によれば、C型肝炎ウイルス関連マーカー開発後にフィブリノゲン製剤につき行われたHCV汚染調査については、文献等において以下の報告がされていることが認められる。

a 大久保進ら「血友病患者ならびにヒト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;平成2年, 甲B医75)

大久保らは、ヒト血漿分画製剤のHCV汚染状況を知る目的で、乾燥加熱(60°C, 96時間)フィブリノゲン製剤4ロットほかのヒト血漿分画製剤について、HCV抗体検査を実施したところ、フィブリノゲン製剤のHCV抗体陽性率は100%(4ロット中4ロット)であったと報告している。大久保らは、考案の中で、HCVの場合、抗体の存在と感染力のあるウイルスが存在することとは必ずしも一致しないかもしれないが、HCV抗体陽性血の輸血を受けた患者の

約64%でHCV抗体が陽性化することから、HCV抗体陽性例の大部分はHCVのキャリアであると考えられると述べている。

b 吉原なみ子ら「血液製剤中のC型肝炎関連マーカーの検出」(平成5年, 甲B医76)

吉原らは、第VII因子製剤、第IX因子製剤、フィブリノゲン製剤(昭和41年から昭和60年に製造)それぞれ115ロット、53ロット、10ロットについて、HCV抗体検査、HCV RNA検査、ゲノタイプ検査を行ったところ、血液凝固因子製剤全178ロット中88ロット(49%)がHCV抗体陽性であったとし、フィブリノゲン製剤については、HCV抗体検査及びHCV RNA検査ともに全ロット陽性(100%)であったと報告している。

c 長谷川泉ら「血液Fibrinogen製剤によるHCV感染の検討」(「肝臓」平成15年甲B医145)

長谷川らは、昭和61年から昭和62年にかけて製造された非加熱及び加熱フィブリノゲン製剤と当時フィブリノゲン製剤を投与された患者13人の血清について、HCV RNAの検出と、ゲノタイプの比率等を検査したところ、非加熱フィブリノゲン製剤、加熱フィブリノゲン製剤及び患者13名の血清すべてからHCV RNAが検出されたと報告している。

d 溝上雅史、田中靖人(「ドキュメント検証C型肝炎」・平成16年, 甲B他231, 丙共B医385)

名古屋市立大学の溝上らは、平成14年8月、非加熱タイプのフィブリノゲン製剤2バイアルと加熱タイプのフィブリノゲン製剤2バイアル、計4バイアルについて、混入していたHCV量(数)を測定した。その結果は、非加熱タイプが1g当たり $1.5 \times 10^6$ copyと $1.05 \times 10^6$ copy、加熱タイプが $1.15 \times 10^6$ copy

と  $9.5 \times 10^5$  copy の HCV を含んでいた。

(イ) 以上の報告を総合すると、フィブリノゲン製剤の原料血漿には、ほぼ 100% の確率で HCV が混入し、しかも、多量の HCV が混入していたと推認される。

もっとも、前記認定のとおり、HCV 抗体検査そのものは、HCV 抗体が存在することを示すにすぎず、本件フィブリノゲン製剤中に HCV が検出されても、抗体の存在と感染力のあるウイルスが存在するということとは必ずしも一致しない。また、前記前提事実のとおり、HCV RNA 検査では、死滅した HCV RNA や感染過程に関与していない HCV RNA も検出するため、HCV RNA 検査で検出された HCV RNA の数がそのまま感染力を有する HCV RNA の数と一致するとは限らない。

しかしながら、HCV 抗体検査については、前記のとおり、HCV 抗体陽性例の大部分は HCV のキャリアであると考えられるのであるから、フィブリノゲン製剤から HCV 抗体が検出されたということは、HCV 抗体のみならず、HCV も混入している可能性が高いというべきであるし、HCV RNA 検査についても、前記検討のとおり、HCV キャリアの血中には免疫複合体とともに感染性を有する HCV も相当量含まれているから、フィブリノゲン製剤から検出された HCV 量のうち相当量は感染力を有する HCV であったと推認される。

したがって、フィブリノゲン製剤の原料血漿には、HCV がほぼ 100% の確率で混入し、しかもその混入量は多量に混入し、そしてその原料血漿中に混入した HCV のうちには、死滅した HCV (の断片) や中和抗体と免疫複合体を形成して感染性を阻止された HCV も含まれていたが、同時に、感染性を有する HCV も相当量含まれていたものと認められる。

(5) フィブリノゲン製剤につき行われたウイルス不活化処理の内容とその効果  
上記のとおり、フィブリノゲン製剤の原料血漿には、非常に高い確率で感染性を有する HCV が相当量混入したものと認められるが、ミドリ十字においては、混入したウイルスの不活化を目的とする処置を実施していたところ、それらの処置の HCV 不活化処理の内容及び効果の有無、程度に関する医学的見について検討する。

#### ア 凍結融解操作 (製造開始時から実施)

前記認定事実及び弁論の全趣旨によれば、フィブリノゲン製剤の製造工程には、直接ウイルスの不活化を目的とした処理ではないが、原料となる凍結血漿を融解してプールする工程、分画後の画分 I を凍結保存した後融解してエタノール洗浄する工程が含まれており、原料血漿について計 2 回の凍結融解操作が加えられていたことが認められる。

証拠 (甲 B 医 301, 丙共 B 医 389) によれば、吉澤らは、「C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究 平成 13 年度ないし平成 15 年度総合研究報告書」において、in vitro で定量した HCV RNA 量が  $7.0 \times 10^6$  copy / ml, HCV ゲノタイプ 1b の有効期限内の新鮮凍結血漿を、融解、再凍結、再融解の上、被接種チンパンジーの自己血清にて稀釀して経静脈的に接種し、12 週目まで経過を観察したところ、観察の結果、 $10^5$  倍稀釀 ( $10$  copy / ml 相当),  $10^4$  倍稀釀 ( $10^2$  copy / ml 相当),  $10^3$  倍稀釀 ( $10^3$  copy / ml 相当) の接種材料各 1 ml を接種した 3 頭のチンパンジーのいずれにも HCV の感染は認められなかったことから、HCV 陽性の新鮮凍結血漿に、融解・再凍結・再融解の操作を追加するだけで少なくとも感染価は 100 分の 1 以下に減弱することが明らかとなったことを報告していることが認められる。

そうすると、フィブリノゲン製剤の原料血漿の感染価は、2 回の凍結融

解処理により少なくとも 100 分の 1 以下に減弱したことが推認される。

イ 紫外線照射処理（昭和 39 年（1964 年）ないし昭和 40 年（1965 年）11 月ころ実施）

(ア) 証拠（甲 B 医 156, 丙共 B 他 13, 60, 丙共 B 医 349, 350）  
及び弁論の全趣旨によれば、フィブリノゲン製剤製造工程への紫外線照射処理の導入の経緯について、以下の事実が認められる。

ミドリ十字（日本プラッドバンク）は、フィブリノゲン製剤の製法を検討するに当たり、乾燥人フィブリノゲンに関する N I H の基準（MINIMUM REQUIREMENTS : Dried Fibrinogen (Human) (2nd Revision, NIH, October 1, 1954) が、その製法について「溶解フィブリノゲンは、0.3% 以上の  $\beta$  プロピオラクトン又はヒト血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」と定めており、また、技術援助契約を締結していた米国カッター社製のフィブリノゲン製剤には紫外線照射が施されているとの情報を得たことから、ウイルス不活化処理として、紫外線照射処理を採用した。

(イ) 証拠（甲 B 医 9 ないし 11, 14, 丙共 B 医 185）によれば、紫外線照射処理の効果について、以下の文献に各記載の指摘、報告がされていることが認められる。

a 楠井賢造（「日本臨床」掲載「血清肝炎について」；昭和 29 年, 甲 B 医 9)

和歌山医大の楠井は、血清肝炎の予防法について、紫外線照射がウイルスを不活化するに効果があると認められた時代もあったが、今日多数学者の研究では紫外線照射血漿からの血清肝炎発生率も相当高いので、結論としては、多少は効果があるという程度であると述べている。

b 市田文弘ほか（「医学のあゆみ」掲載「本邦における血清肝炎の実

態と予防対策の現況」；昭和 35 年, 甲 B 医 10)

市田らは、紫外線、高エネルギー電子、Co<sup>60</sup> よりの  $\gamma$  線等の放射線は、ウイルスの完全な不活化を行うにはかなり大量の照射を必要とし、このような大量の照射を行うことによって、血清蛋白及び血液の理化学的性状に悪影響を及ぼす可能性が極めて大きいため、このような副作用を考慮に入れ、比較的少量の照射にとどめたためか、上記の放射線処理を施した血液製剤による血清肝炎の発生例の報告は比較的多く、その効果は不明であると述べている。

c 小坂淳夫ほか（「肝臓」掲載「血清肝炎」；昭和 35 年, 甲 B 医 14)

小坂は、Oliphant, Blanchard らは 2537 Å の紫外線照射が有効で、肝炎ウイルスを死滅せしめると言っているが、James, Barnett, Rosenthal は全く無効であると言っていると述べている。

d 上野幸久ほか（「肝臓」掲載「血清肝炎—特に発生率、転帰と予防対策について」；昭和 38 年, 丙共 B 医 182)

上野らは、血清肝炎の予防対策の重要性が痛感されるが、今まで試みられた各種の予防的措置はおおむね有効でなく、保存血に対する紫外線照射は無効とされていると述べている。

e 岩田和夫（「内科」掲載「肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題点」；昭和 39 年, 甲 B 医 11)

岩田は、1948 年（昭和 23 年）、Blanchard によって血漿に対して紫外線照射による不活化が行われ、有効であるかにみえたが、1950 年（昭和 25 年）、Rosenthal らによって無効であることが報ぜられたと述べている。

f 上野幸久（「血清肝炎」；昭和 40 年, 甲 B 医 185)

上野は、血漿に紫外線を照射すると肝炎の発生を減少させるという

報告が出されたが、紫外線照射済みの血清から血清肝炎が発生したという報告があり、我々も血漿は保存血よりもむしろ肝炎が高率に発生するような印象を持っており、とにかく、現在のところ紫外線を血漿に照射しても、肝炎の予防には余り効果はないようであると述べている。

(ウ) 以上の文献の指摘、報告を総合すると、紫外線照射処理は、HCV不活化効果が全くなかったとまではいえないまでも、ほとんど効果はなかったものというべきである。

この点、被告会社らは、フィブリノゲン製剤に実施された紫外線照射方式（連続フロー処理）と同様の方式を用いたウイルスバリデーション試験においてモデルウイルスに対し高い不活化効果が示されたと主張する。

しかしながら、被告会社らが根拠とするQiangyi Liらの報告（「蛋白溶液中のウイルス不活化のためのUV-C照射工程のデザイン」；丙共B医394）は、あくまでモデルウイルスを用いた実験であること、また、同報告でも、人血清や血漿製剤処理への紫外線照射の適用へのこれまでの試みは、紫外線処理血漿による伝播されたウイルス性肝炎や紫外線処理第IX因子濃縮製剤によるHIVでは必ずしも成功しておらず、これらの失敗は、関係する特別な紫外線処理操作のデザイン又はコントロールの限界によるものであったと多分考えられると述べられていることからすると、フィブリノゲン製剤に対して採っていた紫外線照射処置が連続フロー処理を探っていたからといって、当然にQiangyi Liと同様の効果があったかどうかについては疑問があるから、被告会社らの主張は採用できない。

なお、紫外線照射については、ミドリ十字社の代表者であった内藤良一自身、「乾燥人血漿についての私の詫び」（日本産科婦人科学会雑

誌3頁；1968年・昭和38年、甲B医138）の中で、昭和23年（1948年）ころ、アメリカのBlanchardが、血漿を凍結乾燥する前に薄膜流下状態で紫外線照射を施すことを提案し（略）、当時は、この手段は血漿の肝炎virusを不活化するために完全であると信じられていましたが、間もなくその効果について疑問が発生し、更に昭和33年（1958年）に至ってStrumiaから、『殆ど無効』という判決が下されたに至りましたと述べており、その効果がないことを認識していたものである。

ウ 紫外線照射処理とBPL処理の併用（昭和40年（1965年）年11月ころないし昭和60年（1985年）8月実施）

(ア) 証拠（甲B医156、丙共B他14、15）及び弁論の全趣旨によれば、フィブリノゲン製剤製造工程への紫外線照射処理とBPL処理の併用の導入の経緯について、以下の事実が認められる。

ミドリ十字は、フィブリノゲン製剤のウイルス不活化処理法として紫外線照射処理を実施していたが、紫外線照射が肝炎ウイルスの不活化に対して完全であるとはいせず、フィブリノゲンは血漿分画工程の最初に分離される蛋白であることから肝炎ウイルスを含有する機会も多く、また、熱に対して不安定な蛋白であるためプラスマネートのように60°C 10時間の不活化を行うことができないことから、血清肝炎の防止を図るため紫外線照射のほかにBPLの添加を検討することとした。

ミドリ十字は、昭和40年（1965年），LoGrippoらの報告を参考に、対照生菌を減少させ、かつ蛋白変性を生じないようなBPLの適当量と紫外線照射強度の相関を求める実験的検討を行った。ミドリ十字は、上記実験においてBPLの殺菌効果を調べる対照菌としてAerobacter aerogenesというバクテリアを用いた。ミドリ十字がAerobacter aerogenesを用いたのは、当時は肝炎ウイルスの生死を確かめる方法はなかった

ところ、Aerobacter Aerogenesは、N I Hの紫外線照射基準において対照菌として定められていたからであった。ミドリ十字は、上記実験の成績から、フィブリノゲン溶液にBPLを400mg/Lの割合で添加し、24°Cに5時間放置した後、紫外線強度1ジュール/m<sup>2</sup>に照射したものは、蛋白変性も少なくかつ対照生菌に対する殺菌効果も大きいと結論し、昭和40年11月にはBPLと紫外線照射の併用処理をフィブリノゲン製剤の製造工程に導入した。

(イ) 証拠 (甲B医10, 11, 14, 142の1・2, 丙共B医182, 185)によれば、紫外線照射処理及びBPL処理併用の効果について、以下の文献には、その効果を疑問視する各記載の指摘、報告がされていことがある。

a L.F.Barkerほか「血漿由来製剤によるB型肝炎ウイルスの感染」(1973年・昭和48年, 甲B医142の1・2)

Barkerらは、血漿由来製剤において、求められる血漿蛋白を破壊することなくHBVを除去できる方法は現在のところなく、血漿蛋白を変性させない用量での紫外線照射、BPL処理及び調節された加熱処理がこれまでに評価検討されてきているが、これらの方法では感染性を減少させる可能性はあっても除去することはできないと述べている。

b 市田文弘ら(「医学のあゆみ」掲載「本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況」; 昭和35年, 甲B医10)

市田らは、LoGrippo等は、数百種類の物質について試験管内不活化効果を検し、BPLが最も不活化効果が強く、かつ血漿中においても速やかに加水分解し、より無毒な物質となりLactose類似の物質となって尿中に排泄されるため、中毒現象を起こすことが極めて少ないことを特徴としており、臨床的に414例について1153回の血漿輸

血に際し、BPLを血漿1Lに対して4gの割合に混じて、5年間の間に1例も血清肝炎の発生を見なかつたと報告していることに触れ、しかし、BPLは、ウイルスの完全な不活化を来る濃度においては溶血現象が起るため、現在専ら血漿の処理に用いられており、BPLによる血清肝炎の予防は現在かなりの期待が持たれているが、最近一部にこの物質に癌原性があるとの意見があり、上記の期待に一つの暗影を投げかけていると述べている。

c 小坂淳夫ほか(「肝臓」掲載「血清肝炎」; 昭和35年, 甲B医14)

小坂らは、アグロプリン使用、紫外線照射のほか、紫外線照射した保存血にBPLを混ぜるとウイルスの死滅が可能であるという報告もあるが、いずれも現在のところ全面的な肯定がなされているとはいわれないから、現在我々が採り得る手段としては、不必要的輸血はせず、供血者を厳選することであると述べている。

d 上野幸久ほか(「肝臓」掲載「血清肝炎—特に発生率、転帰と予防対策についてー」; 昭和38年, 丙共B医182)

血清肝炎の予防対策の重要性が痛感されるが、今まで試みられた各種の予防的措置はおむね有効でなく、保存血に対する紫外線照射、あるいは更にBPLを混ぜることは無効とされていると述べている。

e 岩田和夫(「内科」掲載「肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題点」; 昭和39年, 甲B医11)

岩田は、LoGrippoらは、1954年(昭和29年), BPLのウイルス不活化作用に着目し、血漿に約0.4%の割合に添加することにより、161例に使用して、肝炎の発生を全く見なかつたという成績を発表し、使用濃度は、0.4%が有効で、紫外線照射との併用を推奨していること、我が国でも、市田らは、BPLの効果を追試確認し、

副作用のないことを強調していることを紹介し、BPLは血漿蛋白を変性させず、液中で容易に毒性の低い物質に分解するので無毒とされているが、アメリカでは、BPLの発癌性に対する懸念もあり、全面的に使用されるという段階には至っていないと述べている。

f 上野幸久（「血清肝炎」；昭和40年、甲B医185）

上野は、市田らがBPLによる不活化の追試を行い黄疸の発生及びGOT, GPTの上昇がみられなかったことに触れ、BPLは血漿に対して使用できるが、全血に対しては溶血を起こすという難点があり、いろいろと工夫されているようであるが、広く使用されるにはまだ検討の余地があるようだと述べている。

(g) 他方、証拠（甲B医156、乙B医86の1・2、丙共B医217ないし221、223、224、352）によれば、外線照射処理及びBPL処理併用の効果について、以下の文献には、その効果を肯定する各記載の指摘、報告がされていることが認められる。

a 須山忠和ほか「ヒト・フィブリノーゲンに対するプロピオラクトン・紫外線併用処理に関する研究」（「金沢大学十全医学雑誌」掲載；昭和41年、丙共B医352）

金沢大学の須山らは、フィブリノーゲン製剤（ミドリ十字製）に対するBPL処理と紫外線照射処理の併用処理効果を検討するのに、肝炎ウイルスをassayするための適当な方法が確立されていないことから、*Aerobacter Aerogenes*をモデルウイルスとして用いた実験を行った。須山らは、フィブリノーゲン溶液に対照生菌 (*Aerobacter Aerogenes*) を各種濃度のBPLを添加し、24℃5時間放置後紫外線照射を行った結果、BPL 400 mg/L又はそれ以上における紫外線との併用において生残菌数を10個/mℓ以下に減少せしめることができ、また、BPL 400 mg/Lないし600 mg/Lにおける紫外線照射との併用

は、フィブリノーゲンの変性も比較的少なく、凝固性蛋白の損失は10%あるいはそれ以下にすぎなかつたとして、凝固性蛋白を指標とする蛋白変性を最小限にとどめ、その上対照生菌に対する不活化及び殺菌効果も必要かつ十分に大きい併用処理条件を求めることができたと報告し、併せて、このBPL処理と紫外線照射との併用至適条件で処理したフィブリノーゲンを使用した臨床症例については、現在までのところ、肝炎発生の報告を受けていないと述べている。

b W. Stephan（「Blood Research InstituteのXXIV Scientific Meeting」掲載「肝炎ウイルスを含まない、静注治療用の安定なヒト血清」；1971年・昭和47年、丙共B医219）。

Stephanは、20万例以上の患者に肝炎を伝播させることなく投与された、プールから作製され滅菌処理された安定なヒト血清製剤の3年間にわたる臨床の評価に関する報告において、同製剤はBPL処理と紫外線照射の組み合わせにより肝炎の危険性はないと述べている。

c Alfred M. Princeほか（「Thrombosis Hemost.」掲載「原料血漿をβ-プロピオラクトン／紫外線処理した場合の第IX因子複合体による肝炎伝播に及ぼす影響のチンパンジーを用いた評価」；1980年・昭和55年、丙共B医221）

Princeらは、BPL及び紫外線照射処理を施した約1000名のドナー由来の血漿プールの製造ロットから第IX因子を8頭のチンパンジーに接種して6か月間追跡調査したところ、B型肝炎血清マーカー、トランスアミナーゼ値検査及び肝生検ではB型肝炎ウイルス又は非A非B型肝炎ウイルスの伝播の証拠は観察されなかつたと報告している。

d 吉沢浩司ほか（「肝臓」掲載「β-プロピオラクトンおよび紫外線照射によるNon-A, Non-B-1型肝炎ウイルスの不活化」；

昭和57年、乙B医86の1・2、丙共B医218)

東京都臨床医学総合研究所の吉沢らは、チンパンジーを用いた感染実験で感染価が $103/m^1$ 以上 $104/m^1$ 以下であると規定したスタンダードのNon-A, Non-B-1型肝炎感染材料を $10^{-1}$ になるよう稀釈し、これにBPL及び紫外線照射処理、並びにBPL単独処理を行ったものをチンパンジーに接種したところ、経過観察期間中、肝炎感染成立の証拠は認められなかつたとし、紫外線照射とBPL処理の組み合わせによるNANB-1の処理及びBPL単独処理により、Non-A, Non-B-1型肝炎ウイルスの感染性が $1/100$ 以下に不活性化されることをチンパンジーを用いた感染実験により実証したと報告している。

e W. Stephan (『Arzneim. Forsch./Drug Res.』掲載「肝炎ウイルスを含まないヒト血清製剤中のタンパク質の活性と保存安定性」; 1982年・昭和57年、丙共B医220)。

Stephanは、BPL処理と紫外線照射処理併用がされた血清製剤であるBieskoについて、1967年(昭和42年)から1980年(昭和55年)までの間に約120万ユニットのBieskoが投与されたがBieskoの輸注によるものと明確に判定されるような肝炎例は報告されていないのに対し、BPL処理と紫外線照射併用の処理法の導入以前(1950年(昭和25年)から1966年(昭和41年))の血清の投与後では46例の肝炎が報告されていると述べている。

f Gerald A. LoGrippoほか (『JAMA』掲載「紫外線とプロピオラクトンで処理したヒト血漿—6年間にわたる臨床的評価—」; 1984年・昭和59年、丙共B医217)

LoGrippoらは、1956年(昭和31年)から1961年(昭和36年)の調査期間にBPLと紫外線照射を組み合わせて処理された血

漿の投与を受けた581例の患者のうち、6か月のフォローアップを行い得た症例425例(その多数は複数回の血漿輸注を受け5年間フォローされた)において、臨床症状の出現した肝炎は1例のみで、しかも、血漿輸注に由来する肝炎であるとは考えられない肝炎であったと報告している。

g Alfred M. Princeほか (『Vox Sang.』掲載「安定化ヒト血清の製造に用いられる $\beta$ -プロピオラクトン/紫外線照射処理及びAerosil吸着法による非A非Bウイルスの感染性の不活性化」; 1984年・昭和59年、丙共B医222)

Princeらは、チンパンジーへの接種実験により非A非B型肝炎ウイルスを含んでいることが判明している非処理の血漿プール及び血清プールに対し、BPL処理、紫外線照射処理及びAerosil吸着法を施し、その血清及び血漿を2頭のチンパンジーに接種したところ、2頭のいずれにもHBV又は非A非B型肝炎ウイルス感染を示す証拠は出現しなかつたと報告している。

h Alfred M Princeほか (『Journal of Medical Virology』掲載「Inactivation of the Hutchinson Strain of Non-A, Non-B Hepatitis Virus by Combined Use of  $\beta$ -Propiolactone and Ultraviolet Irradiation (BPLと紫外線照射の併用による非A非B型肝炎ウイルスHutchinson株の不活性化)」; 1985年・昭和60年、乙B医86の1・2、丙共B医223)

Princeらは、少なくとも3万CID<sub>50</sub>/m<sup>1</sup>の非A非B型肝炎ウイルスHutchinson株を含有する血漿について、BPL及び紫外線照射処理を行った血漿と未処理血漿をそれぞれチンパンジーに接種したところ、前者では肝炎の徵候は発現しなかつたが、後者ではすぐに明確な非A非B型肝炎が発現した。Princeらは、本研究から、BPL及び紫

外線照射処理による滅菌法により、少なくとも3万C I D<sub>50</sub>/m lの非A非B型肝炎ウイルスHutchinson株を不活化できることが示唆されるとし、ほとんどのプール血漿の非A非B型肝炎ウイルス力価は50 C I D<sub>50</sub>/m l未満である可能性が高く、血漿及び血液製剤の保存及び加工そのものにより非A非B型肝炎ウイルスの感染性が一部不活性化される可能性もあるから、3万C I D<sub>50</sub>/m lを不活性化できる処理により、滅菌製剤の製造にかなりの安全域がもたらされると述べている。

i W. Stephanほか（「Journal of Medical Virology」掲載「静注用免疫グロブリン中の非A非B型肝炎ウイルスのHutchinson株のβ-プロピオラクトンによる不活化」；1988年・昭和63年、丙共B医224）。

Stephanらは、103.5チンパンジー感染量（C I D<sub>50</sub>）に調整した非A非B型肝炎ウイルスHutchinson株を添加し、その後BPL処理を行った免疫グロブリン溶液を2頭のチンパンジーに接種したところ、いずれも肝炎を発症しなかったが、その後に、同じくウイルスを添加したがBPL処理を行っていない免疫グロブリン溶液を2頭のチンパンジーに接種したところ、2頭は共に非A非B型肝炎であることが明瞭な肝炎を発症したことを報告し、この実験の結果は、BPL処理が静注用免疫グロブリン中の非A非B型肝炎ウイルスの不活化に有效であることを示していると述べている。

j 三菱ウェルファーマ株式会社「命令書に対するご報告」（平成14年5月31日、甲B医156）

被告三菱ウェルファーマ自身が、社内調査等を実施し厚生労働省に報告したところでは、BPL処理のウイルス不活化効果に関する最近の知見では、WHOのGlobal Blood Safty Initiative（1992年）

のように有効であるとする報告がある一方で、BPL処理のウイルス不活化効果には限界があり、また、製剤ごとに評価する必要があるとする報告もある（Biologicals, 1998年）こと、現在の知見では、同じBPL処理といつても処理する対象蛋白、蛋白濃度、添加するBPL濃度、温度条件、pH等種々のパラメーターでその不活化効果が大きく変化することが知られており、製造工程のウイルス不活化、除去効果を正確に評価するには、厳格なガイドラインに従った試験が必要であるとされていること、そのため、ミドリ十字の行っていた紫外線照射+BPL処理は、一定の肝炎ウイルス不活化効果が期待されるものの、その程度は不明とせざるを得ないとしている。

(エ) 上記文献等の指摘及び報告を総合すると、Princeらや吉沢らによるチンパンジーの感染実験で、紫外線照射処理とBPL処理の併用により非A非B型肝炎ウイルスの感染が防止された旨の報告がされていること、前記のとおり、非A非B型肝炎の大部分はC型肝炎であることからすれば、紫外線照射処理とBPL処理の併用という処理方法はHCVに対して感染を防止するに足る不活化効果を有していると考えられる。もっとも、紫外線照射処理とBPL処理の併用という処理方法がHCVに対する一定の不活化効果を有するとしても、BPLは処理する対象蛋白、蛋白濃度、添加するBPL濃度、温度条件、pH等種々のパラメーターでその不活化効果が大きく変化するとされているところ、上記認定事実によれば、導入当時、ミドリ十字が社内で行った実験的検討では、対照菌としてAerobacter Aerogenesというバクテリアを用いて得た結果を基に不活化効果ありと判断していることからすると、ミドリ十字が採用した処理条件等でHCVに対する十分な不活化効果があると直ちにいうことはできないことに留意する必要がある。

エ 紫外線照射処理と抗HBsグロブリン添加の併用（昭和60年（198

5年) 年8月ないし昭和62年(1987年)2月実施)

(ア) 証拠(甲B医156,丙共B)及び弁論の全趣旨によれば、フィブリノゲン製剤製造工程への紫外線照射処理と抗HBsグロブリン添加の併用の導入の経緯について、以下の事実が認められる。

ミドリ十字は、昭和40年11月ころ以降約20年にわたり紫外線照射処理とBPL処理の併用によるウイルス不活化処理を実施してきたが、昭和60年8月、BPLの発癌性を理由に、BPLが入手できなくなった。後記のとおり、当時、Brummelhuisらが、0.4IU/mL以上の抗HBs抗体値になるように抗HBsグロブリンを添加することでB型肝炎予防効果が得られる旨の報告をしており、ミドリ十字は、BPL処理の代替手段として、抗HBsグロブリン添加処理を導入した。

(イ) 証拠(丙共B医227,392)によれば、以下の文献には、抗HBsグロブリン添加処理の効果について、各記載の指摘、報告がされていることが認められる。

a H.G.Brummelhuisほか(「Vox Sang」掲載「血液製剤の最適使用への貢献IX. (潜在的に存在する) 血漿分画製剤のB型肝炎感染性の消失」; 1983年・昭和58年, 丙共B医227)

Brummelhuisは、HBsAgの強い陽性反応を示した血漿から分画精製された濃縮凝固第VII因子製剤、プロトロンビン複合体、濃縮C1エステラーゼ阻害剤、プラスミノーゲン、アンチトロンビンIIIについて、その半分には抗HBsグロブリンを最終濃度が0.4IU/mLとなるように添加し(試験検体)、残りの半分は未処理の検体とし(対照検体)、さらに、1000分の1に希釀された感染性を有する参考血漿にも抗HBsグロブリンを最終濃度が0.4IU/mLになるよう添加してチンパンジーに投与したところ、対照検体又は未処理の参考血漿を投与された6頭のチンパンジーではいずれもB型肝炎に感染

したが、試験検体又は抗HBsグロブリンを添加された参考血漿を投与された5頭のチンパンジーでは1年以上にわたりフォローされたがB型肝炎感染の証拠は何一つ証明されなかったと報告している。

b Mei-ying, W. Yuほか(「抗C型肝炎ウイルス(HCV)陽性血漿由来の免疫グロブリン製剤中のHCVに対する中和抗体」, 2004年・平成16年, 丙共B医392)

Mei-ying, W. Yuらは、Ferayらによって行われたコホート研究を紹介し、同研究では、HCVウイルス血症の出現は、血漿の抗HCV抗体スクリーニングが開始される以前に製造されたB型肝炎免疫グロブリンの投与を受けた肝移植患者ではより低いことが示されており、このことは、B型肝炎免疫グロブリン製剤がHCVに対する中和抗体をも含んでいたことを示唆するものであると述べている。

(ウ) 上記の文献の指摘等を総合すれば、抗HBsグロブリン添加処理には、HCV感染予防効果があると考えられることが認められる。他方、HCVに対しては、抗HBsグロブリン添加処理によりHCVに対する中和抗体も添加される可能性はあるが、中和抗体が添加されるにしても、どの程度の中和抗体が添加されるか明らかではなく、また、前記のとおり、HCVの中和抗体によるHCVの中和にはHCV遺伝子の多様性や変異性から限界があることからすると、抗HBsグロブリン添加処理という処理方法では、HCVの不活化(中和)に限界があったと考えられる。

オ 60°C・96時間乾燥加熱処理(昭和62年(1987年)3月ないし平成6年(1994年)6月実施)

(ア) 証拠(甲B医156,丙共B他20)及び弁論の全趣旨によれば、フィブリノゲン製剤製造工程への乾燥加熱処理の導入の経緯について、以下の事実が認められる。

ミドリ十字は、コンコエイト(濃縮ヒト血液凝固第VII因子製剤)につ

いて、乾燥加熱処理法の導入の可否を検討を開始した。ミドリ十字は、昭和59年、コンコエイトに混入したウイルスが加熱処理により不活化されるかをin vitroで確かめるために、5種類のモデルウイルスと耐熱性のVaccinia Virusを加え凍結乾燥し60℃・72時間の乾燥加熱処理をする実験を行ったところ、完全にウイルスの感染性が失われたとの結果を得て、コンコエイトは、安定剤としてL-リジン、L-グルタミン酸塩を添加して凍結乾燥後60℃・72時間の乾燥処理を施せば、活性の低下を来さず混入したウイルス等が完全に不活化されると結論した。

ミドリ十字は、昭和60年4月、フィブリノゲンに対する液状加熱処理の可能性及び乾燥加熱処理の検討に着手した。

ミドリ十字は、フィブリノゲン製剤の乾燥加熱処理条件設定の実験を行った。実験の結果、フィブリノゲンは、安定剤を加えない条件下では乾燥状態での加熱に対して比較的不安定で、60℃・48時間処理により50%以上変性した。乾燥加熱処理におけるフィブリノゲンの安定化にシュークロース（ショ糖）の3.2%以上の添加が優れた効果（60℃、72時間の乾燥加熱を実施した際のフィブリノゲン残存率は97.1%）を示した。加熱温度65℃では、シュークロース濃度7.2%でも72時間加熱で20%近いフィブリノゲンの失活が起こり、65℃は採用し得ないと判断した。Vesicular stomatitis virus (VSV) をモニターとしてシュークロース濃度3.2%，7.2%の添加で乾燥加熱処理（加熱温度60℃・120時間まで）を行った結果、シュークロース濃度3.2%では72時間加熱でVSVの感染性が検出限界以下にまで不活化されたが、シュークロース濃度7.2%ではVSVの安定化効果も高く、不活化に120時間の加熱を要した。このことから不活化条件としては、シュークロース濃度3.2%，加熱時間72時間以上が必要と判断し、フィブリノゲンに接種した各種モニターウィルス (Chikun

gunya virus (CHV), Sindbis virus (SV), Mumpus virus (MV), Herpes virus (HSV), Vaccinia virus (Va)) に対して、シュークロース3.2%の添加条件で乾燥加熱処理を行ったところ、用いた5種のウイルスはすべて60℃・96時間の加熱処理で感染性が消失した。これらの結果から、ミドリ十字は、フィブリノゲンの乾燥加熱処理条件を、安定剤としてフィブリノゲン2%に対しシュークロース3.2%を添加し、加熱温度を60℃、加熱時間を96時間以上と設定した。

(イ) 証拠（甲B医99，甲B医143の1・2）によれば、60℃・96時間乾燥加熱処理の効果について、以下の文献には、その効果を疑問視する各記載の摘載、報告がされていることが認められる。

a 宮本誠二ら「濃縮第VIII因子製剤の加熱処理条件の検討」（昭和60年、甲B医99）

宮本らは、濃縮第VIII因子製剤について、第VIII因子活性保持とウイルスの不活化効果という面から加熱条件を検討し、肝炎ウイルスの代替ウイルスとして熱抵抗性の強い豚パルボウイルスを用いての液状・乾燥加熱による不活化実験及び肝炎ウイルスを用いてのチンパンジーへの感染実験を行った。チンパンジーへの感染実験の結果は、60℃・72時間乾燥加熱処理と65℃・96時間乾燥加熱処理の間に肝炎ウイルス不活化効果に差のあること、及び60℃・72時間の処理では肝炎ウイルスの不活化に不十分であるが、65℃・96時間の処理では十分な肝炎ウイルスの不活化が達せられている可能性が示唆されたとする。豚パルボウイルスを用いての不活化実験の結果は、乾燥加熱によるウイルス不活化速度を、60℃加熱と65℃加熱とで比較すると、時間にして約2倍の違いがあり、65℃加熱96時間に相当する不活化効果を得るには、60℃では192時間程度の加熱が必要となる結果であったとしている。

b Mannucciほか「加熱処理第VIII因子製剤による非A非B肝炎の伝播」

(1985年・昭和60年、甲B医143の1・2)

Mannucciらは、血液及び血液製剤の投与を受けたことのない血友病A患者13例に60°C・72時間乾燥加熱第VIII因子濃縮製剤を投与したところ、11例(84%)で非A非B型肝炎を発症したと報告し、彼らのデータは、非A非B型肝炎の原因因子と推測されるものは第VIII因子製剤を60°C・72時間加熱処理するのでは完全には不活化されていないことを示すものであると述べている。

(イ) 他方、証拠(丙共B医225、226)によれば、60°C・96時間乾燥加熱処理の効果について、以下の文献には、その効果を肯定する各記載の指摘、報告がされていることが認められる。

a G.Y.Rosenbergほか(「Internal Society of Blood Transfusion」掲載「乾燥フィブリノゲン製剤およびアルブミン製剤におけるBotkin肝炎ウイルスに対する加熱不活化作用」; 1971年・昭和46年、丙共B医225)

Rosenbergらは、乾燥フィブリノゲン製剤やアルブミン製剤について完全な乾燥直後の60°C 10時間加熱によるウイルス不活化効果を検討したところ、試験に用いた資料の中でイヌ肝炎ウイルスや候補ウイルスの完全な不活化をもたらすことを示したと報告している。

b A.Rubinsteinほか(「Thrombosis Haemost」掲載「加熱された凍結乾燥第VIII因子製剤—追加の予備in vitro試験」; 1981年・昭和56年、丙共B医226)

Rubinsteinらは、凍結乾燥させた第VIII因子を100°Cで30分間加熱すると、著しく濃い茶色に変色し、62から64°Cで16時間加熱し6°Cで4週間保存すると、非加熱のコントロール(対照群)に比べて80%以上の回収率が保たれ、溶解液で溶解した第VIII因子の58.0

nmでの吸光度は、非加熱のコントロールが0.117であったのに對し、加熱第VIII因子では0.127であり、ヒト血清に対する免疫電気泳動では非加熱のコントロールに比べ全体的に異常な移動が増加したと述べている。

(ロ) 上記認定事実及び文献の指摘によれば、ミドリ十字が社内で行ったフィブリノゲン製剤の乾燥加熱処理条件設定の実験では、60°C・96時間加熱で、モデルウイルスに対する不活化効果が確認され、また、Rosenbergらの実験では、イヌ肝炎ウイルスでは、60°C・10時間加熱でも完全な不活化がもたらされたが、他方で、第VIII因子製剤についてであるが、宮本ら、Mannucciらは、60°C・72時間乾燥加熱処理では非A非B型肝炎ウイルスは完全には不活化されないとし、宮本らは、65°C・96時間乾燥加熱では不活化されたが、この不活化効果に相当する効果を60°Cの加熱温度で得ようとすれば192時間程度の加熱時間が必要である旨報告していることからすると、乾燥加熱処理という処理方法自体には理論的にHCV不活化効果が考えられるとしても、60°Cの加熱温度かつ96時間の加熱時間という処理条件は、HCVの感染を防止するに足る処理条件であると考えることはできない。

#### (6) ウイルスバリデーション試験とその評価

##### ア ウイルスバリデーション試験とその実施

証拠(丙共医B他11, 12, 89, 90)及び弁論の全趣旨によれば、以下の事実が認められる。

##### (ア) ウイルスバリデーション試験

ウイルスバリデーション(ウイルスプロセスバリデーション)試験とは、血漿分画製剤を含む生物学的製剤において、生物起源の原材料に存在する可能性のある既知のウイルス及び未知のウイルスを、製造工程で効果的に除去及び不活化できることを検証又は推測することを目的とし

て、ウイルスの除去及び不活化に寄与すると予想される製造工程の各段階で原材料に意図的にウイルスを添加（スパイク）し、当該製造工程のウイルス除去及び不活化の能力を定量的に評価する試験である。

(イ) ウィルスバリデーション試験に関するガイドライン等

a 中央薬事審議会血液製剤特別部会は、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン」を取りまとめ、同ガイドライン中でウイルスバリデーション試験に関するガイドラインを定めている（平成11年8月30日付け医薬発第1047号）。

欧州医薬品審査庁医薬品委員会（CPMP）は、「ウイルスバリデーション試験に関するガイダンス覚書：ウイルス不活化及び除去の有効性を評価する試験の設計、寄与および解釈」（1996年2月14日）及び「血漿由来医薬品に関する指導についての覚書」（1998年7月23日）を定め、それら覚書中でウイルスバリデーション試験に関するガイドラインを定めている。

b 我が国の「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン」は、バリデーション試験に使用されるモデルウイルスの選択に関し、広範囲にウイルス除去及び不活化の情報を得るという観点から、DNAウイルス及びRNAウイルス、エンベロープの有無、粒子径の大小を考慮し、さらに物理的処理及び化学的処理に対する抵抗性が高いものを選択することが望ましく、これらの特性を網羅するには3種類程度のモデルウイルスを組み合わせることが必要になるとする。また、原料血漿に存在している可能性のあるウイルスに類似している、あるいは、同じ特性を持っているなどの理由で2種類のモデルウイルスを選択することが可能な場合には、原則的にウイルス除去及び不活化処理に対してより抵抗性の強いウイルスを選択するとする。

CPMPの「血漿由来医薬品に関する指導についての覚書」は、血漿由来医薬品に関するバリデーション実験に用いるウイルスとして、HCVに対するモデル（ウイルス）を含まなければならないとしている。そして、HCVに対するモデルについて以下のとおり定めている。HCVは、ペストウイルス属とラビウイルス属の両方に関係するラビウイルス科に分類されるが、ウイルスの培養方法がなく、シンドビスウイルス（SIN）などのトガウイルス科、黄熱ウイルスなどのラビウイルス属、牛ウイルス性下痢ウイルス（BVD）などのペストウイルス属を含むウイルスの不活性化法をバリデートするために様々なモデルが用いられ、こうしたウイルスはHCVと同じ特性を持つ。もっとも、ウイルスの物理化学的性質のわずかな違いが分割の方法に大きな影響を与えること、ペストウイルス属はCohn Oncley分画においてトガウイルス科と分割が異なるが、HCVはこの点ではよりペストウイルス属に近いことが示されている。現在、バリデーション実験のための最も適当なモデルウイルスを同定するためのHCVに関するデータは不十分であり、したがって、モデルウイルスの選択とバリデーションデータの解釈に注意が必要である。

(ウ) 被告三菱ウェルファーマが実施したウイルスバリデーション試験

厚生労働省は、被告三菱ウェルファーマに対し、平成14年6月18日付け命令書（厚生労働省発医薬第0618053号）にて、ミドリ十字がフィブリノゲン製剤の製造に当たり実施していた処理方法である紫外線照射、BPL処理、抗HBsグロブリン添加、乾燥加熱処理の、実施当時の不活化条件の科学的妥当性について、現時点での科学的知見に基づき、ウイルスバリデーションを実施し直しその結果を報告することを指示した。

被告三菱ウェルファーマは、上記指示を受け、レトロウイルス科のヒ

ト免疫不全ウイルス (H I V - 1), ヘルペスウイルス科のウシヘルペスウイルス (B H V), ウシ下痢症ウイルス (B V D), ピコルナウイルス科のマウス脳心筋炎ウイルス (E M C), パルボウイルス科のイヌパルボウイルス (C P V), トガウイルス科のシンドビスウイルス (S I N) の 6 種類のウイルスを用いて、紫外線照射処理, B P L 処理, 乾燥加熱処理について、実施当時の不活化条件を可及的に再現して、各処理工程につきウイルスバリデーション試験を実施し、その結果を平成 15 年 7 月 25 日付けで厚生労働省に報告した（以下、この報告に係るウイルスバリデーション試験を「本件ウイルスバリデーション試験」という。）。

#### (e) 各工程における本件ウイルスバリデーション試験の結果

##### a Log Reduction Factorによる表示

本件ウイルスバリデーション試験の結果は Log Reduction Factor として表示された。Log Reduction Factor による表示では、例えば、ある工程前サンプルに、あるモデルウイルスを添加し、ウイルス添加直後の検体中のウイルス量が  $10^7$  で、工程処理後の検体中のウイルス量が  $10^3$  になった場合、この工程ではウイルスが  $1 / 10^4$  に減少（除去ないし不活化）されたことになり、このときの Log Reduction Factor を  $4.0 \text{ Log}$  と表示する。また、上記の例で工程処理後の検体の検出限界値が 10 であり、かつ、検体からウイルスが検出されない場合、Log Reduction Factor を  $\geq 6.0$  と表示する。すなわち、Log Reduction Factor が大きいほどその工程のウイルス不活化・除去効果は大きく、 $\geq$  が付いている場合には、その工程後の検体では検出限界値以下にまでウイルス不活化、除去されたことを意味する。

##### b 紫外線照射処理

紫外線照射処理工程のウイルスバリデーション試験結果 (Log Redu

ction Factor) は、H I V - 1 (0.0 (括弧内は Log Reduction Factor ; 以下同じ。)), B H V (0.0), B V D (0.0), E M C (0.0), C P V (0.0), S I N (0.0) であった。

##### c B P L 処理

B P L 処理工程は、エタノール分画で得られた画分 I から 2 回のエタノール洗浄を経て画分 I - F を得、それを緩衝液に溶解した溶液に対して溶液中の B P L 濃度が  $0.4 \text{ g/L}$  となるよう B P L を添加し、p H  $7.00 \pm 0.05$ 、温度  $20$  ないし  $25^\circ\text{C}$  において 1 時間攪拌するというものであった。もっとも、当時の製造工程では、この 1 時間の B P L 処理後、B P L を除去したり不活化したりすることなく同一温度条件の溶液状態で紫外線照射処理工程まで工程を進めており、B P L 処理工程後も残存 B P L がウイルス不活化効果を有することが考えられた。当時、B P L 処理開始から紫外線照射処理開始まで少なくとも 6 時間を経過していた。

B P L 処理工程のウイルスバリデーション試験結果は、B P L 添加後 1 時間では、H I V - 1 (0.0), B H V (1.5), B V D (0.0), E M C (2.0), C P V (0.0), S I N (2.9) であった。B P L 添加後 6 時間（ウイルス感染価の自然失活を補正後）では、H I V - 1 (2.7), B H V (2.0), B V D (2.2), E M C (5.0), C P V (2.6), S I N (6.2) であった。

##### d $60^\circ\text{C} \cdot 96$ 時間乾燥加熱処理

$60^\circ\text{C} \cdot 96$  時間乾燥加熱処理は、エタノール分画で得られた画分 I から 2 回のエタノール洗浄を経て画分 I - F を得、それを緩衝液に溶解して分注、凍結乾燥したものに対して実施されていた。本件ウイルスバリデーション試験では、凍結乾燥・加熱を一つの工程とし、また、処理温度について、実製造条件 ( $60$  ないし  $62^\circ\text{C}$ ) よりも低い

温度（5.9±1°C）で実施した。

凍結乾燥及び60°C・96時間加熱処理工程のウイルスバリデーション試験結果は、HIV-1 (1.9), BHV (1.5), BVD (1.8), EMC (≥5.9), CPV (0.0), SIN (3.8) であった。

(オ) 各年代におけるフィブリノゲン製剤のウイルス不活化方法と本件ウイルスバリデーション試験成績

a 昭和39年（1964年）から昭和40年（1965年）11月ころ（紫外線照射）

紫外線照射で得られるLog Reduction Factorは、HIV-1 (0.0), BHV (0.0), BVD (0.0), EMC (0.0), CPV (0.0), SIN (0.0) であった。

b 昭和40年（1965年）11月ころから昭和60年（1985年）8月（紫外線照射及びBPL処理）

紫外線照射及びBPL処理（添加後6時間の残存効果含む）で得られるLog Reduction Factorは、HIV-1 (2.7), BHV (2.0), BVD (2.2), EMC (5.0), CPV (2.6), SIN (6.2) であった。

c 昭和60年（1985年）8月から昭和62年（1987年）2月（紫外線照射及び抗HBsグロブリン添加）

抗HBsグロブリン添加については、ウイルスバリデーション試験を実施していないため評価不能であった。

d 昭和62年（1987年）3月から平成6年（1994年）6月（60°C・96時間乾燥加熱処理）

60°C・96時間乾燥加熱処理で得られるLog Reduction Factorは、HIV-1 (1.9), BHV (1.5), BVD (1.8), E

MC (≥5.9), CPV (0.0), SIN (3.8) であった。

イ ウイルスバリデーション試験の評価

原告らは、モデルウイルスによる試験は不活化効果を判断する参考にしかならず、また、完全な不活化がなされているかとの観点からの評価のみが重要であり、さらに、HCVのモデルウイルスとしては、SINではなくBVDの値を用いるべきであると主張し、これに沿う証拠（甲B医295）がある。

確かに、不活化検証の目的とするウイルスそのものではなくモデルウイルスであるという限界がある以上、不活化効果の有無についてこの結果に完全に依拠することはできないというべきである。しかしながら、ウイルスバリデーション試験は、製造工程のウイルス除去及び不活化の能力を定量的に評価することを目的とする試験であることからすれば、不活化の能力の定量的な評価に資すれば、あえて評価を完全な不活化がなされているかとの観点に限定する必然性があるかは疑問である。また、SINではなくBVDの値を用いるべきであるとの点についても、上記のとおり、CPMPの「血漿由来医薬品に関する指導についての覚書」ではSINもBVDもHCVのモデルウイルスとして挙げられているところ、BVDの方がHCVに類似するとする根拠が必ずしも明らかではない。

したがって、モデルウイルスを用いたウイルスバリデーション試験の結果については、完全に依拠することはできず、この試験で不活化効果があるとの結果が出たからといってこれに反する事情の有無にかかわらず不活化効果が肯定されるということはできないが、他の不活化効果の有無を推認させる事情と相まって不活化効果の有無を推認する一つの事情にはなるというべきであり、その限度でウイルスバリデーション試験の結果は不活化効果の判断に資するというべきである。

(7) フィブリノゲン製剤と肝炎感染の報告等

### ア 起因性を肯定する報告

フィブリノゲン製剤と肝炎感染の関連については、文献等において起因性を肯定する以下の肝炎発症報告等がされていた。

(ア) 木本誠二「血清肝炎の予防に関する研究」(昭和41年、甲B医70)

日赤献血又は家族供血による輸血用血液のみを使用したにもかかわらず肝炎が発生した心臓外科二、三の症例において、投与したフィブリノゲン製剤の果たした役割について疑問視されたので、術後の経過を他の症例を含め、フィブリノゲンを投与した6例について追究した。6例中4例（うち発黄3例）で肝炎の発生を認めた。肝炎発生を認めた4例の輸血量は、8200ml, 1万4600ml, 4800ml, 2400ml（家族献血の使用）であり、肝炎発生を認めなかつた2例の輸血量は、1万1000ml（家族献血のみ使用）、1万2400mlであった。

木本は、この結果について、フィブリノゲン製剤の占める影響が大であることを認めざるを得ず、なお症例を重ねて検討の予定であるとしている。

(イ) 村上省三ら「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；昭和41年、甲B医71)

上記木本の報告と同症例の報告であると考えられる。

(ウ) 二之宮景光ら「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；昭和43年、甲B医72)

東大胸部外科の二之宮らは、昭和42年と比較して昭和43年度においては著明な血清肝炎発生増加を認めたとして、東大胸部外科症例のみを対象として輸血後3か月以上定期的な肝機能検査を行ったものについて検討を加える中で、フィブリノゲン製剤投与の影響も無視することができず、最近の3例においても血清肝炎の発生を認めているが、さ

ほど出血もはなはだしくなく必然性の乏しい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ている。

(エ) 横井泰ら「凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について」(日本輸血学会雑誌；昭和59年、甲B医73)

東大胸部外科の横井らは、昭和56年1月から8月の間に行われた体外循環症例83例を対象に、輸血の有無、5種類の凝固因子製剤投与（フィブリノゲン、クリスマシン、AHF（第I因子+第VII因子）、クリオプロリン（第VII因子）、コンコエイト（第VIII因子）の5種類。これらの併用あり。）の有無で、術後肝炎（判定基準は、術後いったん正常化したGOT, GPT値が2週目以降それぞれ200単位以上に上昇した症例を術後肝炎とする。）の発生率を検討した。その結果、凝固因子製剤投与群（全体の29%に投与された。）における肝炎発生率は54%で、非投与群の3%に比して著しく高値を示し、また、輸血群の中では、製剤投与群における肝炎発生率は57%，非投与群のそれは2%，非輸血群の中では、製剤投与群における肝炎発生率は33%，非投与群のそれは6%であったとし、凝固因子製剤別の肝炎発生率では、フィブリノゲン製剤は、使用症例数14例のうち8例発生で発生率57%であったとしている。横井らは、本件調査がretrospective studyであることに伴う修飾、すなわち、一つは、使用製剤間の組合せにより、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に言及している。もう一つの修飾として、輸血量の多寡という点から、今回の調査対象について、凝固因子製剤投与に関係なく総輸血量と肝炎発生との関係をみると、輸血量が2000mlを超すと肝炎発生率が高くなる傾向があり、輸血量の多い症例に好んで使用された凝固因子製剤があればその肝炎発生率は高くなることに言及し、さらに、

凝固因子製剤投与群全体が同じ意味で修飾されている可能性があるが、2000ml以上輸血した症例を除いて同様の分析を行ったところ、結果は全群におけるそれと基本的には同一であったと述べている。横井らは、考察として、凝固因子製剤による肝炎発生率に関する報告は、肝炎と判断する基準が一定していないものの30ないし70%の間のものが多く、「凝固因子製剤の使用が正当化されるのは最後の手段としてのみであり、将来の肝炎スクリーニング技術の向上に期待したい」と結んでいるものがほとんどであるとし、本件の調査に関し、凝固因子製剤投与例における肝炎発生率は驚くべき高さであり、以後教室では凝固因子製剤投与に関しては極めて慎重に対処することとしていると述べている。

(オ) 和泉透ら「フィブリノゲン製剤投与を受けた急性白血病患者におけるC型肝炎及びG型肝炎ウイルス感染について」(日本輸血学会雑誌;平成9年, 甲B医74)

平成4年11月以降に自治医大に入院した急性リンパ性白血病患者23症例、急性前骨髄球性白血病患者15症例の血清について、RT-PCR法によるHCV RNA、HGV RNAの測定、ゲノタイプ分類を行ったところ、全38例中、HCV RNAは15例(39.5%)、HGV RNAは11例(28.9%)に検出されたとしている。また、12例にフィブリノゲン製剤(60°C, 96時間乾燥加熱処理)投与歴があり、そのうち11例(91.7%)にHCV感染を認めたが、フィブリノゲン製剤非投与26例では4例(15.4%)にHCV感染を認め、フィブリノゲン製剤投与歴のある症例はHCV感染率が有意に高かったとしている。全38症例について、HCV感染とHGV感染に関する危険因子を単变量解析で検討したところ、HCV感染についてはフィブリノゲン製剤投与と平成4年2月(栃木県赤十字血液センターでHCV抗体第2世代スクリーニングを導入)以前の輸血歴が、HGV感染に

ついては、輸血の総投与量のみが危険因子と考えられたと述べている。

(カ) 「Physician's Desk Reference (PDR)」(1963年・昭和38年, 甲B医101)

米国において、臨床医向けの効能書集であるPDRは、紫外線照射処理を行ったフィブリノゲン製剤(製品名パレノゲン)について、肝炎ウイルスの存否を証明する検査がない以上、肝炎ウイルスの存在は確定的な弊害と考えるべきで、肝炎ウイルスの存在とフィブリノゲン製剤の使用を控えた場合の医学的結果とを比較考量すべきであること、フィブリノゲン製剤と輸血を伴う治療に付随して発生する肝炎の率は、様々な報告において、5, 7, 10及び35%の範囲で報告されていると記載している。

(キ) Cronberg「フィブリノゲンにより感染する肝炎」(1963年・昭和38年, 甲B医146の1・2)

Cronbergは、コーン分画Iあるいはフィブリノゲン製剤投与後の肝炎が、Janeway(1948年, 1952年), AndersonとGibson(1957年)及びZaino(1960年)により報告されていること、Ledermannは、2名のドナーの血液から製造されたフィブリノゲンを患者に投与したところ、連続した21名の生存患者中で肝炎の可能性のある患者が1例だけ発生したと報告していることに触れた上で、スウェーデンの製薬会社が600ないし1000例のドナーの血液プール由来で製造したフィブリノゲン製剤を投与したマルモ市の49例の患者のうち、15例に肝炎が発生したことを報告し、同15例の患者のうち6例の患者は輸血を受けたことがなく、他の肝炎感染源や肝障害性の薬剤を服用したことにはなかったこと、輸血を受けていた患者についても、マルモ市では輸血後肝炎の発現率は非常に低いことから15例の患者すべてで肝炎感染はフィブリノゲン由来である可能性が高いと考えられると述べている。

(ク) 福田保ら「国際輸血学会議から」(昭和39年, 甲B医147)

福田らは、昭和39年に開催された国際輸血学会議において、ニューヨークのPresbyterian Med Centerから、出血による低フィブリノゲン血症患者にフィブリノゲンを投与して、6か月生存した症例のうち、黄疸発生率が14.3%あったとの報告があったと述べている。

(4) Ama Drug Evaluations (1973年・昭和48年、甲B医148の1・2)

フィブリノゲン製剤（製品名パレノゲン）について、急性ウイルス性肝炎を惹起することがあるので、血清肝炎に罹患する危険性と出血性合併症の危険性とを慎重に比較検討する必要があるとしている。

もっとも、同文献は、極めて緊急を要する場合以外は、十分な血液凝固検査及び血漿フィブリノゲン濃度の測定を行う必要があるとし、血漿フィブリノゲン濃度が100mg/ml以下の濃度は、フィブリノゲン製剤の必要があることを示唆しているといえるとも述べている。

(5) 市川洋一「ウイルス肝炎に関するWHO報告から」（昭和39年、甲B医155）

市川は、ジュネーブで行われた世界保健機構（WHO）の肝炎専門委員会の報告の概説的紹介を行っている。その報告の中で、血清肝炎と流行性肝炎の経皮感染には3通りがあるとし、そのうちの一つは輸血及び滅菌されていない各種血液製剤の輸注、まれに組織移植であって、全血液では0.09から4.1%，通常は1%以下であるが、輸血量が増えるほど発病例は増加していること、ある地域では、有料供血者からの血液が予血あるいは献血者からの血液からよりも肝炎発生の多いこと、無処置の混合血漿は混合量にも左右されるが、0.12ないし12.2%と全血液よりもはるかに高い発症率を示していること、フィブリノゲン製剤及び抗血友病性グロブリンは製剤の特質からいっても、混合血漿より感染源の混在機会は多く、17%と報告されていることを紹介してい

る。

(6) 志方俊夫「non A, non B肝炎」（「医人薬人」掲載；昭和55年、甲B医149）

日本大学の志方は、非A非B型肝炎の感染源について、輸血と、フィブリノゲン製剤と凝固因子製剤（第VII因子と第IX因子）には確実に非A非B型肝炎があると指摘している。

(7) 新訂第3版内科学書（昭和62年、甲B医190）

血液製剤のうち輸血後肝炎発生の危険の多いものは、フィブリノゲン、種々の濃縮凝固因子のような多数のプール血漿からの製剤である旨指摘されている。

(8) 産賀恵子ほか「先天性無フィブリノゲン血症3同胞の長期経過」（「岡山赤十字病院医学雑誌」掲載；平成7年、甲B医320）

岡山赤十字病院の産賀らは、先天性無フィブリノゲン血症の3同胞を約30年にわたり長期観察し、以下の報告をしている。

第1子（昭和38年生）は、止血のため、初めは主として輸血を、昭和50年以後はフィブリノゲン製剤の輸注を行い、23歳の時（昭和61年ころ）、妹とともにC型肝炎に罹患したが、当時我が国ではフィブリノゲン注射後の肝炎が多発しており、同製剤による肝炎と考えられ、その後フィブリノゲン製剤は加熱処理されている。

第2子（昭和40年生）は、生後4日に臍出血で発症し、直ちに輸血を行い、その後、出血を繰り返したが、輸血及びフィブリノゲンの輸注により止血した。大学進学のため上京しているとき（昭和58年ないし昭和62年ころ）足関節内出血を起こしてフィブリノゲンの輸注を受けたが、それにより劇症肝炎を合併して集中治療室の治療を受けた。C型肝炎抗体が陽性である。

第3子は（昭和49年生）は、生後4日目臍出血があり、直ちに検査

血漿フィブリノゲン欠如を確認し治療した。以後、来院させて補充療法を行った。15歳時(平成元年ころ)、十二指腸潰瘍に罹患したが積極的にフィブリノゲンを輸注して濃度を上げることにより早期に回復し、また、月経の初日と2週目の2回フィブリノゲンを1g輸注した。本児も姉と同時期にC型肝炎に罹患した。

以上3症例とも経過中に肝炎に罹患し、HBs抗原陰性、HBs抗体陽性、HCV抗体陽性であった。当時フィブリノゲン製剤は非加熱製剤で、HBs抗原のチェックは実施されていたが、HCV抗体についてはチェックされていなかったこと、及び当時、ほかにもフィブリノゲン製剤による非A非B型肝炎の流行があったことより、C型肝炎の罹患と診断した。

(セ) 井上憲昭ほか「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」(「日内会誌」掲載:平成元年、甲B医321)

長野県厚生連富士見高原病院の井上らは、昭和62年9月から同年11月の間に同病院及び諏訪郡某産科医院において、フィブリノーゲンHT(ミドリ)が使用された5人の婦婦全員が非A非B型肝炎に罹患したことを報告している。それらの症例は、弛緩出血4例、帝王切開後の止血困難1例で、それぞれ、フィブリノーゲンHT 1~2gが使用され、そのうち2例には輸血が併用されていた。全例、肝炎の既往がなく肝機能障害を来す他の薬物の使用もなく、血清学的に、A型・B型肝炎は否定された。井上らは、現在行われている60度・96時間の加熱処理は、肝炎予防には無効だと考えられると述べている。

(ソ) 堀之内寿人ほか「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」掲載:昭和63年、甲B医322)

宮崎医大の堀之内らは、椎弓切除術を実施した症例に、輸血は実施しなかったが、骨癒着促進のため熱処理(60℃・96時間)フィブリノーゲン製剤1gを投与したところ、術後50日目に肝機能異常を認め、他の検査所見から、フィブリノーゲン製剤による非A非B型肝炎と思われた旨を報告し、熱処理した血液製剤といえども肝炎を起こす可能性があるので、適応範囲を厳密にする必要があると述べている。

(タ) 泉信一ほか「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」掲載:平成5年、甲B医323)

旭川医大の泉らは、平成元年8月に、分娩後弛緩出血のため、フィブリノーゲン製剤の投与を受けた輸血歴のない女性が、同製剤の投与1か月後より肝機能異常を示し、平成2年に近医でC型慢性活動性肝炎の診断を受け、後にC型慢性肝炎が劇症化したことを報告している。

#### イ 起因性を否定する報告

これに対し、寿泉堂総合病院の福地祐子らは、同院で昭和52年以降保存している診療録を調査しフィブリノーゲン製剤投与患者26名を特定した。26名のうち8名は当該診療録又はその後の治療で死亡が確認され、残り18名中11名の生存が確認でき、さらに、そのうち9名がC型肝炎の検査を受けたところ、すべて陰性であったと報告した(「フィブリノーゲン製剤に対する当院の取り組み」平成17年、丙共B医395)。

(ハ) フィブリノーゲン製剤の各時代(各不活性方法)ごとのHCV感染の危険性(まとめ)

前記認定事実及び弁論の全趣旨を総合すると、フィブリノーゲン製剤の各時代(各不活性方法)ごとのHCV感染の危険性については、以下のことが認められる。

#### ア 紫外線照射処理

前記認定事実及び文献等からすれば、紫外線照射処理は、HCV不活化効果が全くないとまではいえないまでも、ほとんど不活化効果はないと考えられるところ、紫外線照射処理は、後日実施したウイルスバリデーション試験においても、ほとんど不活化効果が確認されなかつたことからすれば、ウイルス不活化処理として紫外線照射処理のみが実施されたフィブリノゲン製剤の原料血漿中に含まれていたHCVは、凍結融解操作による感染価減弱はあると推認されるものの、紫外線照射処理では不活化効果はほとんどなく、原料血漿中に含まれていたHCVは感染性を有したままであった可能性が高いと推認され、すべてのフィブリノゲン製剤のバイアルにおいて感染性を有するHCVが残存していたものと推認される。

#### イ 紫外線照射処理及びBPL処理の併用

前記認定のとおり、紫外線照射処理とBPL処理の併用という処理方法は適当な処理条件等をもってすればHCVに対して感染を防止するに足る不活化効果を有していると考えられるものの、ミドリ十字が採用した処理条件等でHCVに対する十分な不活化効果があると直ちにいうことはできないこと、また、フィブリノゲン製剤に対し紫外線照射処理とBPL処理が実施されていた時期にも、木本、二之宮ら、横井らの肝炎感染報告がされており、志方が、具体的な感染例の報告ではないが非A非B型肝炎の感染源についてフィブリノゲン製剤も挙げていることからすると、ミドリ十字が採用した紫外線照射処理及びBPL処理では、HCVの感染を100%防ぐことはできなかったものと認められる。

他方で、後日実施したウイルスバリデーション試験によれば、ミドリ十字が当時実施したと同様の紫外線照射処理とBPL処理の併用は、CMPの「血漿由来医薬品に関する指導についての覚書」においてHCVのモデルウイルスとされるSIN及びBVDに対し、かなりの不活化効果を有していた。また、岡山赤十字病院の産賀らによる先天性無フィブリノゲ

ン血症の3兄弟の30年にわたる観察の報告においては、遅くともフィブリノゲン製剤に対し紫外線照射処理とBPL処理がされていたころから治療のために非加熱フィブリノゲン製剤が投与されてきたが、C型肝炎を発症したのは、フィブリノゲン製剤に対し紫外線照射処理と抗HBsグロブリン添加処理の併用された時期に至つてからであり、また、青森県三沢市の肝炎集団発生事件やその他の複数地域でミドリ十字に対し非A非B型肝炎の発症の苦情が寄せられたのも紫外線照射処理と抗HBsグロブリン添加処理を併用していた時期であり、この際、フィブリノゲン製剤を投与した産婦人科医師やミドリ十字の担当社員（MR）においては、このときの非A非B型肝炎発症数や連続発症していることについてこれまでになく発症が多いと考え、バルクの変化を疑つたり、調査の必要を提言するなどしていたのであり、これらの事実を総合すると、BPL処理から抗HBsグロブリン添加処理に変更したことで非A非B型肝炎がより発症しやすくなつたことが推認され、翻つて、ミドリ十字が採用していた紫外線照射処理及びBPL処理は、原料血漿に含まれているHCVにつき、ある程度の不活化効果を有し、これにより一定程度フィブリノゲン製剤被投与者への感染を防止する効果があつたことが推認される。

この点、原告らは、青森県三沢市肝炎集団発生事件以前の肝炎発症事例報告が少ないことについて、同集団発生事件を契機として行われた調査と同様の調査が同事件以前にも行われていれば発生例の掘り起しが可能であつた旨主張する。確かに、従前の肝炎発症の調査方法は、基本的には、投与医療機関の自己申告形式であるため、投与医療機関において肝機能検査を行うなどして肝炎感染の可能性を把握しなければ報告されることが期待できず、また、フィブリノゲン製剤は輸血と併用されることが少なくなかつたところ、患者がフィブリノゲン製剤投与後に肝炎を発症したとしても、フィブリノゲン製剤投与医療機関において、輸血も行つて以上輸

血による肝炎感染も否定できずフィブリノゲン製剤との因果関係が明らかではないとして、あえて報告をしないことも考えられる。したがって、仮に、青森県三沢市肝炎集団発生事件以前に、同事件を契機として行われた調査と同様の調査が行われていれば、フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症例が掘り起こされていた可能性は否定できない。

しかしながら、上記のとおり、青森県三沢市肝炎集団発生事件を契機としてミドリ十字及び被告国が積極的に調査に乗り出す前の時点で、フィブリノゲン製剤を投与した産婦人科医師やミドリ十字の担当社員（MR）において、非A非B型肝炎発症数や連続発症していることについてこれまでになく発症が多いと考え、ミドリ十字に苦情を寄せたり、バルクの変化を疑つたり、調査の必要を提言するなどしていたことからすると、臨床現場においては、従前、この時期に発症していたほどは肝炎が発症していなかつたことが推認され、上記肝炎発症例の掘り起こしの可能性を考慮しても、青森県三沢市肝炎集団発生事件を契機として行われた調査により判明した肝炎発症状況ほどの肝炎発症例がそれ以前に存在したと認めるには足りない。

そうすると、紫外線照射処理及びBPL処理が実施された時期にも肝炎発症例の報告が少数ながら現実に存在するとともに、調査方法によっては現実には報告されていない肝炎発症例が掘り起こされていた可能性があることから、同併用処理実施にもかかわらず感染性を有するHCV感染可能な量の残存するバイアルが存在していたことが推認されるが、他方で、同併用処理により、原料血漿中に含まれていた感染性のあるHCVが感染可能な量以下に不活化されていたバイアルもかなりの数あるというべきであり、紫外線照射処理とBPL処理が併用されたフィブリノゲン製剤のすべてのバイアルにおいて感染性を有するHCVが残存していたと認めることはできない。

#### ウ 紫外線照射処理と抗HBsグロブリン処理

前記認定のとおり、抗HBsグロブリン処理によりHCVに対する中和抗体も添加される可能性はあるが、もともと抗HBsグロブリンはHCV中和抗体を投与する目的で添加していたわけではなく、中和抗体が添加されるにしても、どの程度の中和抗体が添加されるか明らかではなく、また、HCVの中和抗体によるHCVの中和にはHCV遺伝子の多様性や変異性から限界があることからすると、抗HBsグロブリン処理という処理方法は、HCVの感染を防止するに足る処理であると考えることはできない。また、紫外線照射処理と抗HBsグロブリン処理との併用による不活化効果については、後日ウイルスバリデーション試験も実施されていないから、同試験により不活化効果を推測することもできない。さらに、フィブリノゲン製剤によるか少なくとも同剤との関連が疑われる血清肝炎（非A非B型肝炎）発症例の我が国における具体的な報告は、それ以前の時期に比べてこの時期に多数報告されており、上記のとおり、肝炎発症の報告状況等からすると、BPL処理から抗HBsグロブリン添加処理に変更したことでの非A非B型肝炎がより発症しやすくなつたことが認められる。

そうすると、ウイルス不活化処理として紫外線照射処理と抗HBsグロブリン添加処理が実施されたフィブリノゲン製剤の原料血漿中に含まれていたHCVは、凍結融解操作による感染価減弱はあると推認されるものの、それに加えての紫外線照射処理及び抗HBsグロブリン添加処理による不活化効果は極めて不十分であり、感染に必要な感染性を有するHCVの量が10ないし20 copy程度であることに照らせば、紫外線照射処理及び抗HBsグロブリン添加処理製剤の全てのバイアルには、不活化されていない（中和されていない）HCVが感染に必要な量残存していたことが推認される。

#### エ 乾燥加熱処理

前記認定のとおり、原料となるプール血漿中には、ほぼ100%の確率で感染性を有するHCVが相当量混入していたことが推認されるものの、プール血漿へのHCVの混入量、HCV抗体の量、HCV混入量に占める感染性を有するHCVと免疫複合体の割合は確定し難い。ミドリ十字が採用した乾燥加熱処理は、後日実施したウイルスバリデーション試験において、CPMPの「血漿由来医薬品に関する指導についての覚書」においてHCVのモデルウイルスとされるSIN及びBVDに対しある程度の不活性効果があつたことが認められ、この結果に照らせば、不活性効果は不十分ではあるが、一定程度はあると推認されるから、当初プール血漿に混入した感染性のあるHCV量によっては、感染可能な量以下まで製剤中の感染性のあるHCV量を減少させ得た場合も考えられる。また、ミドリ十字により実施された乾燥加熱処理製剤販売後の追跡調査における加熱処理製剤投与患者中の肝炎発症率からすると、感染性のあるHCVに曝露したが発症しないか不顕性感染にとどまり、肝炎発症者として把握されなかつた患者の存在を考慮に入れても、乾燥加熱処理製剤を投与されたすべての患者が、感染性のあるHCVに感染に必要な量曝露されたとは認め難い。

したがって、フィブリノゲン製剤のすべてのバイアルに感染性を有するHCVが感染に必要な量含まれていたとは認められない。もっとも、乾燥加熱処理製剤の市販直後から、乾燥加熱処理製剤投与後の肝炎発症報告が相次いだことからすれば、感染頻度を厳密に確定することは困難ではあるが、市販された乾燥加熱処理製剤のうちすべてではないにしろかなり高い率のバイアルにおいて感染性のあるHCVが感染に必要な量含有されていたものと推認される。

## 第5 フィブリノゲン製剤の有用性

### 1 有用性の位置付け

医薬品は、人の身体の構造又は機能に及ぼす作用（薬理活性）を有するとこ

ろ、疾患に対する治療効果（有効性）だけがあつて、好ましくない作用（副作用、危険性）がないことが望ましい。ところが、実際には、医薬品は、人体にとって本来異物であるから、治療上の効能、効果とともに何らかの有害な副作用の生ずることは避け難い。そして、ある疾患に対してどれほど治療効果がある医薬品であつても、副作用がその効果を打ち消すほどに重篤な場合には、医薬品としての存在価値がない。

前記のとおり、薬事法（昭和35年8月10日法律第145号）においても、「ロ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品、医薬部外品又は医療機器として使用価値がないと認められるとき。」（14条2項3号ロ）には、製造承認が拒否されるものである。

したがって、有用性は、医薬品の存在価値（使用価値）を決するものとして位置付けられる。

本件訴訟は、不法行為を理由とする損害賠償請求訴訟であるが、有用性は、ミドリ十字（被告会社ら）の過失、厚生大臣の行為の違法性を判断する主たる要素（予見可能性、回避可能性などを除くもの）と位置付けられる。

そして、有用性が否定されることを基礎付ける具体的事實について、原告らは主張立証責任を負うことになる。

なお、有効性が確認されなければ、危険性との比較考量をするまでもなく、有用性はなく、医薬品としての存在価値がないことになる。したがって、医薬品の承認審査としては、これで足りる。もっとも、不法行為の成否という意味では、危険性のある薬品を販売したことが直接の加害行為であり、違法性のある行為といえるから、危険性の議論はなお必要になってくる。

### 2 有用性の判断方法

#### (1) 有用性の判断方法

医薬品の有用性の判断は、当該医薬品の効能、効果と副作用との比較考量

によって行われるが、これについては、高度の専門的かつ総合的な判断が要求されるだけではなく、有用性判断の要素となる医薬品の有効性と副作用及び代替可能な医薬品や治療法の有無等に関する医学的、薬学的知見は、研究、開発の成果などにより常に変わり得るものであるから、医薬品の有用性判断は、その時点における医学的、薬学的知見を前提にしたものにならざるを得ない（前掲クロロキン訴訟最高裁判決参照）。

#### (2) 代替可能な医薬品、治療法の有無等

代替可能な医薬品、治療法の有無等は、有用性判断の要素として当然考慮されることになる。

もっとも、有用性判断の基本的な考慮要素は、有効性と危険性であり、有効性がない場合、あるいは、有効性と危険性との比較考量の結果、著しく危険性が高いと判断される場合、できる限り医薬品の安全性を確保すべきとの見地からすれば、代替可能な医薬品、治療法の有無等は、ほとんど検討する意味を持たず、重視されるべきではない。

むしろ、有効性と危険性との比較考量の結果、危険性が有効性を上回るとはいえないが、なお、他に代替可能な医薬品、治療法がある場合（同等又はそれ以上の効果を持ち、かつ、より副作用の少ない医薬品、治療法が存在し、しかも、当該治療法を探ることが容易な場合）、それをも考慮することにより、有用性が認められない場合があり（たとえ有効であるとはい、危険な医薬品を使うより、より安全な他の代替可能な医薬品、治療法を選択することは、できる限り医薬品の安全性を確保すべきとの見地からは、当然のことである。），その点で、代替可能な医薬品、治療法の有無等の検討は意味を持つものといえる。

### 3 フィブリノゲン製剤の有用性

#### (1) 昭和39年6月当時（非加熱製剤製造承認時）

##### ア 有効性

前記認定のとおり、フィブリノゲン製剤の有効性を認めることができるが、これを裏付ける事情の要点を指摘すると、以下のとおりである。

臨床試験資料の臨床試験の内容として比較臨床試験は要求されておらず、臨床治療に携わっている経験ある医師の効果判定が重視されていたが、臨床試験において、上記経験ある医師は、いずれも、フィブリノゲン製剤の有効性を指摘していた。

我が国では、産科出血による死亡を防ぐことに大きな関心がある状況下で、フィブリノゲン製剤によるフィブリノゲンの補充が産科出血の止血に有効である旨考えられており、国内でのフィブリノゲン製剤販売に対する期待が高い社会的状況にあった。

##### イ 危険性

フィブリノゲン製剤の危険性を裏付ける事情の要点を指摘すると、以下のとおりである。

##### ア 血清肝炎の重篤性

血清肝炎は、現在の慢性肝炎と同じ意味で、高率に慢性化するとはいはず、一部に肝硬変に移行する例もあったが、その割合や期間も分からず、必ずしも慢性肝炎が肝硬変に移行するとは考えられておらず、一般に予後重篤な疾患とは考えられていなかった。

##### イ 血清肝炎感染の危険性

フィブリノゲン製剤には、原料（有償採血（売血）血漿使用）及び製法（プール血漿）からみて、不活化処理が無効ないし不十分であれば、血清肝炎に感染する危険性が高く、当時から、売血、プール血漿の危険性は指摘されていた。

##### ウ ドナースクリーニングによる感染者排除の効果は不十分であった。

エ 紫外線照射は、ほとんど不活化効果はなく、当時から、その旨指摘されていた。

## ウ 有用性

以上によれば、フィブリノゲン製剤の危険性を考慮しても、有効性との比較考量により、なお有用性が認められるというべきである。

また、少なくとも、当時の医学的、薬学的知見を前提とし、厚生大臣の専門的、裁量的な判断の下では、有用性を肯定するにつき、合理性を有するものと評価できるというべきである。

なお、この時点での有効性、危険性との比較考量の結果、危険性が有効性を上回るとはいはず、フィブリノゲン製剤についてのその当時の有効性の程度の強さからすれば、新鮮血、新鮮凍結血漿、クリオプレシピテートが代替可能な医薬品ということはできない（そもそも、新鮮凍結血漿は昭和46年承認、クリオプレシピテートは昭和48年承認である。）。

したがって、フィブリノゲン製剤の有用性が否定されるものではない。

### (2) 昭和53年当時

#### ア 有効性

前記認定のとおり、フィブリノゲン製剤の有効性を認めることができると、これを裏付ける事情の要点を指摘すると、以下のとおりである。

海外（主として米国）では、DICの知見の進展に伴い、産婦人科領域を含め、従来後天性低フィブリノゲン血症とされてきた病態のほとんどがDICに続発するもので、DICが複数の凝固因子の低下及び凝固亢進、線溶亢進を伴う複雑な病態を呈するため、その治療として、抗凝固療法の重要性、低下する複数凝固因子の補充が認識され、他方、凝固の基質であるフィブリノゲンを投与することについて、かえって凝固障害が増悪する可能性が指摘されるようになり、米国FDAにおいては、有効性の度合いが低いことを理由の一つとして、フィブリノゲン製剤の承認を取り消すに至った。

我が国においては、内科の専門家からは、同様の考えが示されており、

産科領域でも、フィブリノゲン以外の血液凝固因子の補充の必要性は認識されており、一部の高次医療機関では、原疾患除去、抗凝固療法、抗線溶療法、新鮮血輸血等を用い、フィブリノゲンをあえて投与せずに治療を行っていた例もあるなど、フィブリノゲン製剤の必要性は従前より低下していたが、いまだ、産科出血に対してフィブリノゲンの補充が有効、必要であるとの報告も多数されていた状況にあった。

#### イ 危険性

フィブリノゲン製剤の危険性を裏付ける事情の要点を指摘すると、以下のとおりである。

##### (ア) 非A非B型肝炎の重篤性

非A非B型肝炎の慢性化は高率であるが、慢性肝炎非活動型に移行する例が多い点などが指摘され、いまだ慢性肝炎が相当の割合で肝硬変に進展するという知見が確立していたとはいはず、非A非B型肝炎の病像が明らかとなったとまではいえない。また、予後一般は決して悪いものではないとの報告も繰り返しされており、10年、20年という、更に長期の予後に関しては、今後の研究を待たなければならないと考えられており、非A非B型肝炎の予後が重篤であるとの知見が積み重ねられたものではない。

##### (イ) 非A非B型肝炎感染の危険性

フィブリノゲン製剤には、原料（有償採血（売血）血漿使用）及び製法（プール血漿）からみて、不活性化処理が無効ないし不十分であれば、非A非B型肝炎に感染する危険性が高く、当時から、売血、プール血漿の危険性は指摘されていた。

##### (ウ) ドナースクリーニングによる感染者排除の効果は不十分であった。

##### (エ) 紫外線照射とBPL処理の併用は、一定の不活性化効果を有していた。

肝炎発症例は、現に存在しており、完全ではなかったが、発症報告が長

らくなかったことからみても、肝炎感染リスクは、相対的に低い時期であったと解される。

#### ウ 有用性

以上によれば、フィブリノゲン製剤の危険性を考慮しても、有効性との比較考量により、なお有用性が否定されるものではないというべきである。

また、少なくとも、当時の医学的、薬学的知見を前提とし、厚生大臣の専門的、裁量的な判断の下では、種々の要素を総合考慮する場合、有効性を重視し、反面、危険性等については、なお疾患の重篤性や医薬品の有効性との比較において、許容の範囲内との判断をして、有用性を肯定するとしても、一応の合理性を有するものと評価できる。

なお、この時点で、有効性が認められるフィブリノゲン製剤の代替治療法として考えられるものは、新鮮血、新鮮凍結血漿、又はクリオ製剤の投与であるが、供給体制、緊急時への対応の必要性、循環器系に対する負荷等の様々な問題点などを考慮すれば、いまだフィブリノゲン製剤の有用性を否定すべき状況に至っていたとまでは認めるには足りない。

#### (3) 昭和60年8月当時

##### ア 有効性

前記認定のとおり、フィブリノゲン製剤の有効性は、なお認めることができるが、これを裏付ける事情の要点を指摘すると、以下のとおりである。

米国だけでなく、我が国内科はもちろん、産科領域でも、フィブリノゲン製剤使用についての否定的見解がかなり広がっており、これに肯定的立場においても、実際に使用する場面は激減しており、他の治療法の存在、医療機器の進歩等もあって、有効性についても、かなり疑問視される状況になりつつあったといえるから、客観的にみれば、有効性の程度は、低くなっていたものといえる。

しかし、昭和60年8月時点では、再評価の必要性を調査中であり、資

料等の収集、検討のため、各医薬品の特性に応じて、有効性の有無についての判断をするには、ある程度の期間を要することはやむを得ないことからすれば、少なくとも、昭和60年8月の時点では、有効性が認められないとの判断をしかねる。

##### イ 危険性

フィブリノゲン製剤の危険性を裏付ける事情の要点を指摘すると、以下のとおりである。

###### (ア) 非A非B型肝炎の重篤性

非A非B型肝炎は、B型肝炎に比して高率に慢性化することが報告されるようになり、輸血後長期間経過後、慢性肝炎から肝硬変ないし肝癌に進展する症例報告が積み重ねられてきたが、非A非B型肝炎の長期予後については、いまだ意見の一致をみず、研究途上であって、予後が重篤であることが知見として確立したとはいえない。

###### (イ) 非A非B型肝炎感染の危険性

フィブリノゲン製剤には、原料（有償採血（売血）血漿使用）及び製法（プール血漿）からみて、不活化処理が無効ないし不十分であれば、非A非B型肝炎に感染する危険性が高く、当時から、その旨の指摘があった。

###### (ウ) ドナースクリーニングによる感染者排除の効果は不十分であった。

(エ) 紫外線照射処理とBPL処理の併用は、約20年間にわたり実施され、非A非B型肝炎ウイルスに対して一定の不活化効果を有していた。ところが、そのBPL処理を中止し、紫外線照射とB型肝炎対策のための抗HBsグロブリン添加処理との併用に切り替えたが、非A非B型肝炎対策の観点からは、ほとんど不活化効果がない紫外線照射処理にいわば戻したことにより、非A非B型肝炎感染の危険性をBPL処理時期に比べて一層高めた。

#### ウ 有用性

以上によれば、フィブリノゲン製剤の危険性（特に、BPL処理を中止し、非A非B型肝炎対策の観点からは、ほとんど不活化効果がない紫外線照射処理の方法に戻したことにより、非A非B型肝炎感染の危険性を一層高めたことが重視される。），有効性を比較考量すると、有効性について否定されないまでも、疑問視する状況にある一方で、その有効性に比して著しく高い危険性を有するに至ったフィブリノゲン製剤は、使用価値がないものと認められるから、有用性は否定されるべきである。

そして、できる限り医薬品の安全性を確保することの重要性にかんがみると、医薬品がその有効性に比べて著しく高い危険性を有する場合には、仮に代替可能な医薬品や治療法がなかったとしても、当該著しく高い危険性を避けるためには有用性を否定することになってもやむを得ないというべきである。また、フィブリノゲン製剤については、当時、これを使用できなかつたとしても、補充療法として全く治療方法がなくなるというわけではなく、供給体制、循環負荷等の問題はあるとはいえ、一応、新鮮血、新鮮凍結血漿による治療（補充療法）も可能であったことからすれば、やはり有用性が否定されるべきであるとの上記判断が覆されるとはいえない。

さらに、事案にかんがみ、諸外国の承認状況につき、検討する。

証拠（甲B他230、269、乙B他3、5、136、137、212の1・2、215の1・2、218ないし224の各1・2、丙共B他1ないし6）及び弁論の全趣旨によれば、フィブリノゲン製剤については、現在の時点でも、承認を得ている国があることが認められる。

被告らは、この点を強調して、フィブリノゲン製剤には、有用性がある旨主張する。

確かに、諸外国の国際的な承認状況を無視することは相当ではないが、

いかなる医薬品を有用なものとして製造承認を認めるかは、各国の薬務行政上の政策判断にゆだねられるべき側面が強い。原告ら、被告らの主張、立証を前提としても、判明しているのは、結局のところ、フィブリノゲン製剤については、現在の時点で、承認を取り消した国（アメリカ、スペイン）があること、承認を得ている国（ドイツ、イギリス、オーストリアなど）があることだけである。

しかも、承認がある国において、いかなる手続により承認がなされるに至ったか、その際、有効性、危険性、有用性がどのように基礎づけられ、判断されたのか、承認後の有効性、有用性の再評価等はどのようになっているのかなどの事情が大切であるが、これを裏付けるに足りる証拠は、提出されていない。さらに、承認がある諸外国において、実際に販売されているのか、いかなる使用実態があるか、実際に使用されているのか、使用されずに放置されているのか、使用されている場合には、どのような場面で、どの程度使用されているかについても、明らかにされていない。

結局のところ、諸外国の承認状況につき、自らに都合のよいところを強調して、単に承認の有無という結論だけをもって、有用性がある、なしとの判断をせよというに等しい。

また、諸外国の承認状況については、当然のことながら、再評価手続の過程で、被告国や被告会社らにおいて、調査し、検討することができた事項であるが、少なくとも、被告国は、再評価手続の過程で、諸外国の承認状況を重視していないことは明らかである。

いずれにせよ、本件では、前記のとおり、フィブリノゲン製剤の有用性を判断することができるのであって、被告らが主張する諸外国の承認状況を考慮しても（医薬品の安全性を確保する立場からすれば、諸外国で承認されている点を強調するよりは、かつて承認されていたのが取り消されたに至った点が重視されるべきであろう。）、フィブリノゲン製剤の有用性

がないとの上記判断を左右するほどに決定的な要因となるものと認めるることはできない。

(4) 昭和62年4月当時（加熱製剤承認時）

ア 有効性

前記認定のとおり、フィブリノゲン製剤（非加熱製剤、加熱製剤）の有効性を認めることができないが、これを裏付ける事情の要点を指摘すると、以下のとおりである。

フィブリノゲン製剤の再評価過程で血液用剤再評価調査会が明らかにしたとおり、後天性低フィブリノゲン血症については、治療等のバックグラウンドをそろえた比較臨床試験でのみ実証し得るとの厳格な基準が示されており、医薬品の有効性は、比較臨床試験により確認するというのが当時の医学的、薬学的水準であった。

ミドリ十字は、非加熱製剤につき、フィブリノゲン製剤の有効性を確認する証拠を提出することができない状況にあった。

加熱製剤につき、ミドリ十字が提出した臨床実験資料は、治療等のバックグラウンドをそろえた比較臨床試験のデータでないことは明らかであり、有効性が確認できない。

イ 危険性

フィブリノゲン製剤の危険性を裏付ける事情の要点を指摘すると、以下のとおりである。

ア) 非A非B型肝炎の重篤性

非A非B型肝炎は、B型肝炎に比して高率に慢性化することが報告されるようになり、輸血後長期間経過後、慢性肝炎から、肝硬変ないし肝癌に進展する症例報告が積み重ねられてきたが、非A非B型肝炎の長期予後については、いまだ意見の一致をみず、研究途上であって、予後が重篤であることが知見として確立したとはいえない。

イ) 非A非B型肝炎感染の危険性

フィブリノゲン製剤には、原料（有償採血（売血）血漿使用）及び製法（プール血漿）からみて、不活化処理が無効ないし不十分であれば、非A非B型肝炎に感染する危険性が高く、当時から、その旨の指摘があった。

（ウ）ドナースクリーニングによる感染者排除の効果は不十分であった。

（エ）紫外線照射処理とBPL処理の併用は、約20年間にわたり実施され、非A非B型肝炎ウイルスに対して一定の不活化効果を有していた。ところが、そのBPL処理を中止し、紫外線照射とB型肝炎対策のための抗HBsグロブリン添加処理との併用に切り替えたが、非A非B型肝炎対策の観点からは、ほとんど不活化効果がない紫外線照射処理にいわば戻したことにより、非A非B型肝炎感染の危険性をBPL処理時期に比べて一層高めた。

しかも、現実に、昭和62年4月の加熱製剤承認直前には、非A非B型肝炎感染事例の報告が多数なされていた。

加熱製剤につき、乾燥加熱処理による不活化効果は、いまだ十分な時間と実験を重ねて裏付けられていたものではない。ミドリ十字社内では、モニターウィルスを用いた実験で不活化と蛋白変性の調和点として、60℃・96時間の乾燥加熱という条件を設定したが、当時、第IX因子ではあるが、乾燥加熱処理について、60℃・96時間の乾燥加熱処理条件では不活化が不十分であることを示唆する報告もあり、フィブリノゲン製剤では、非A非B型肝炎に関するチンパンジーの感染試験は行われておらず、また、製造承認申請に当たっての臨床試験はわずか7例であり、いまだ十分な実験及び試験を重ねて不活化効果が裏付けられていたものではない。

その後とはいえ、実際にも、加熱製剤承認後から、非A非B型肝炎感

染事例の報告が相次いだ。

#### ウ 有用性

以上によれば、非加熱製剤、加熱製剤ともに、有効性を認めることができないのであるから、危険性との比較考量をするまでもなく、有用性は、否定されるべきである。

仮に、産科出血が生命にかかわる重篤な病態であり、大量出血に伴うフィブリノゲンの急激な減少などの産科DICの特殊性を考慮し、フィブリノゲン製剤につき、低フィブリノゲン血症に対する限定された領域での有効性を認める余地があったとしても、有効性に比して著しく高い危険性を有し、使用価値がないと認められるから、有用性は、やはり否定されるべきである。

そして、できる限り医薬品の安全性を確保することの重要性にかんがみると、医薬品がその有効性に比べて著しく高い危険性を有する場合には、仮に代替可能な医薬品や治療法がなかったとしても、当該著しく高い危険性を避けるためには有用性を否定することになってもやむを得ないというべきである。また、フィブリノゲン製剤については、当時、これを使用できなかつたとしても、補充療法として全く治療方法がなくなるというわけではなく、供給体制、循環負荷等の問題はあるとはいえ、一応、新鮮血、新鮮凍結血漿による治療（補充療法）も可能であったことからすれば、やはり有用性が否定されるべきであるとの上記判断が覆されるとはいえない。

さらに、被告らが主張する国際的な承認状況、臨床現場における評価等を考慮しても、有用性が否定されるとの上記判断は左右されない。

#### (5) まとめ

以上検討したところによれば、フィブリノゲン製剤は、昭和39年6月当時（非加熱製剤製造承認時）、昭和53年当時は、有用性が認められるが、

昭和60年8月当時、昭和62年4月当時（加熱製剤製造承認時。非加熱製剤及び加熱製剤とも。）は、有用性を認めることができない。

#### 第6 フィブリノゲン製剤の添付文書と被告会社らが実施していた市販後安全対策

##### 1 添付文書における使用上の注意・警告

証拠（丙共B他16, 17, 37ないし46）によれば、各年代のフィブリノゲン製剤の添付文書には、フィブリノゲン製剤の適応及び肝炎発症リスク等について、次の記載がされていたことが認められる。

(1) 昭和38年2月作成の「フィブリノゲンーB B a n k」の添付文書（丙共B他37）

##### ア 前文

前文では次の記載がされている。「フィブリノーゲンーB B a n kは健康人血漿から分画し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノーゲンである。本品は紫外線照射を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。フィブリノーゲンーB B a n kは、フィブリノーゲン欠乏症に用い特に早期胎盤剥離に伴って起こる重症な出血を防禦する。」

##### イ 適応

フィブリノーゲン製剤の適応に関連し、以下の記載がされている。

「フィブリノーゲンーB B a n kの臨床応用」との項目には、次の記載がされている。「1. フィブリノーゲン欠乏症による胎盤早期剥離 フィブリノーゲン欠乏症が検出され胎盤剥離が特に激烈な場合にフィブリノーゲンの置換療法を行う。Weiner, Reid及びRobyはこの凝固機構の欠陥がフィブリノーゲンの濃度と、プロトロンビンの活性度の減少及び循環フィブリノリジンの存在によって、胎盤早期剥離を一層悪化させるによるものであるとした。フィブリノーゲン及び血液の置換療法は基本的に重要なことである。しかし、分娩前に激烈な徵候を認めることは困難である。そのため早期剥離のすべての場合に血漿フィブリノーゲン値を含む血液凝固能検

査が行われることが提案されている。一般に血漿フィブリノーゲンの値が 50 mg %以下の場合は危険であり、フィブリノーゲン治療が即刻行われるべきである。」、「2. 広範囲な外科的治療 胸郭外科、肺外科及び他の外科、外傷に関連したフィブリノーゲン欠乏症の治験では適応を普遍的に法則化することはできない。しかし、それらの処置途上凝固の欠陥が現れたときは、その欠陥の本質を確かめる検査に必ずプラスマ・フィブリノーゲン値の確定を含めて行わねばならない。100 mg %以下のフィブリノーゲン値が見出された時にはフィブリノーゲンの注輸に重大な考慮を配らねばならない。」、「3. 先天性又は後天性慢性低フィブリノーゲン症 これ等の稀な状態に於いては、フィブリノーゲンは激しい出血性現象の予防効果の維持に必要な血漿フィブリノーゲン値を示すものである。」

#### ウ 肝炎発症リスク

フィブリノーゲン製剤の肝炎発症リスクについては、「2. フィブリノーゲン-B Bank の使い方」との項目で、「注意」として、「フィブリノーゲン-B Bank は紫外線照射を施してあるが、この方法による滅菌は必ずしも全ウィルス—万一原血漿中に同種血清肝炎ウィルスの接触汚染があったとしたらそのウィルスをも含む—の完全不活性化を信頼することができない。」と記載されている。

- (2) 昭和40年11月改訂の「フィブリノーゲン—ミドリ」の添付文書（丙共B他16）

#### ア 前文

前文では次の記載がされている。「フィブリノーゲン—ミドリは健康人血漿から分画し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノーゲンである。本品は紫外線照射を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。フィブリノーゲン—ミドリは、フィブリノーゲン欠乏症に用い特に早期胎盤剥離に伴つて起こる重症な出血を防禦する。」

#### イ 適応

フィブリノーゲン製剤の適応に関連し、以下の記載がされている。

「フィブリノーゲン—ミドリの臨床応用」との項目には、上記「フィブリノーゲン—B Bank」の添付文書中「フィブリノーゲン—B Bank の臨床応用」と同旨の記載がされている。

#### ウ 肝炎発症リスク

フィブリノーゲン製剤の肝炎発症リスクについては、「フィブリノーゲン注射による血清肝炎」との項目で、「血清肝炎という世界的に未解決な大問題に対し、ミドリ十字は研究、努力を傾注し、フィブリノーゲン—ミドリにもβプロビオ・ラクトンの処理並びに紫外線照射により殺ウイルス処置を加えて、血清肝炎予防に最善を尽くしているが、現段階ではウイルスの完全不活性化を保証することはできない。血清肝炎の予防（特に黄疸発症の予防）にガンマ・グロブリン。内外多数の文献により血清肝炎の予防にガンマ・グロブリンが有効であることが実証されている。初回に0.25ないし0.30 ml/kg（成人でグロブリン—ミドリ約1.5 ml）。1か月後に同量再注射がほぼ完全な予防手段と認められている。」と記載されている。

- (3) 昭和47年1月改訂の「フィブリノーゲン—ミドリ」の添付文書（丙共B他17）

#### ア 前文

前文では次の記載がされている。「フィブリノーゲン—ミドリは生物学的製剤基準乾燥人フィブリノーゲンに基づき健康人血漿から分画し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノーゲンである。本品は紫外線照射を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。フィブリノーゲン—ミドリは、フィブリノーゲン欠乏症に用い特に胎盤早期剥離に伴つて起こる重症な出血を防禦する。」

## イ 適応

フィブリノゲン製剤の適応に関連し、以下の記載がされている。

(ア) 「効能・効果」との項目には、「低フィブリノーゲン血症の治療」と記載されている。

(イ) 「用法および用量」との項目の中には次の記載がされている。「1. フィブリノーゲンーミドリの臨床応用量」、「胎盤早期剥離 産婦人科領域における余病と関連して、フィブリノーゲン欠乏症が起こった場合、通常推奨されるフィブリノーゲンーミドリの常用量は2ないし6 gの静注である。しかし、患者の状態によっては更に多量投与を必要とする場合もある。Weiner, ReidおよびRobyは、胎盤早期剥離の場合に、フィブリノーゲン濃度とプロトロンビン活性の低下および循環血中のフィブリノリジンの存在を特徴とする凝固機構の欠陥が現れることを強調した。フィブリノーゲンと血液による置換療法が第一次に重要である。しかし、分娩前に激烈な徵候を認めるることは困難である。そのため早期剥離のすべての場合に血漿フィブリノーゲン値を含む血液凝固能検査が行われることが提案されている。一般に血漿フィブリノーゲンの値が50 mg%以下の場合は危険であり、フィブリノーゲン治療が即刻行われるべきである。フィブリノーゲンを補充する場合は、常にhemostasisに関する臨床的な検討、すなわち血液凝固、纖維素溶解およびフィブリノーゲン値に関する検査を行い検討されるべきである。」、「広範囲な外科的処置胸郭外科、肺外科および他の外科、外傷に関連したフィブリノーゲン欠乏症の治療では適応を普遍的に法則化することはできない。しかし、それらの処置途上凝固の欠陥が現れたときは、その欠陥の本質を確かめる検査に必ずプラスマ・フィブリノーゲン値の確定を含めて行わねばならない。フィブリノーゲン値が100 mg%以下のときにはフィブリノーゲンの注輸に重大な考慮を配らねばならない。」「先天性または後天性

低フィブリノーゲン血症 これらの稀な状態においては、フィブリノーゲンは、はげしい出血性現象の予防に必要な血漿フィブリノーゲン値を維持するに足る量を基準に使用すべきである。」

## ウ 肝炎発症リスク

フィブリノーゲン製剤の肝炎発症リスクについては、「フィブリノーゲン注射による血清肝炎」との項目で、次の記載がされている。

「血清肝炎という世界的に未解決な大問題に対し、ミドリ十字は研究、努力を傾注しフィブリノーゲンーミドリはウイルス性肝炎感染の危険を防止するため、供血者の血清についてオーストラリア抗原および抗体を寒天ゲル内沈降反応を利用する交叉電気泳動法によって検し、オーストラリア抗原陽性のものを除外してある。更に、 $\beta$ -プロピオ・ラクトンの処理ならびに紫外線照射による殺ウイルス処置を加えて、血清肝炎予防に最善を尽くしているが、現段階ではウイルスの完全不活性化を保証することはできない。」、「しかし、AndersonによればCohnの低温エタノール分画法によって製造し、紫外線照射を施したものは肝炎発症率は極めて小さく、また、罹患してもその症状は重篤でないことが報告されている。」、「フィブリノーゲンーミドリでは1966年1月から、各包装ごとにアンケート回答はがきを同封し、使用医師の調査協力を求め、1971年末までに145,990瓶を供給しているが、僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであった。フィブリノーゲンーミドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発生は経験されていない。」「血清肝炎の予防（特に黄疸発症の予防）にガンマ・グロブリン。内外多数の文献により血清肝炎の予防にガンマ・グロブリンが有効であることが実証されている。初回に2ないし30 mg/kg (0.17ないし0.2 ml/kg, 成人でグロブリンーミドリ約10 ml), 1か月後に同量再注射がほぼ完全な予防手段と認められている。」

(4) 昭和49年5月改訂の「フィブリノーゲンーミドリ」の添付文書（丙共B他38）

なお、厚生省細菌製剤課の指導により、添付文書の改訂がされたものである。

#### ア 前文

前文では次の記載がされている。「フィブリノーゲンーミドリは生物学的製剤基準乾燥人フィブリノゲンに基づき健康人血漿（供血者の血清についてオーストラリア抗原および抗体を寒天ゲル内沈降反応を利用する交叉電気泳動法によって検し、オーストラリア抗原陽性のものを除外してある。）から分画し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノゲンである。本剤は紫外線照射をしてあり、無菌で発熱性物質を含まない。フィブリノーゲンーミドリは、フィブリノゲン欠乏症に用い特に胎盤早期剥離に伴って起こる重症な出血を防御する。」

#### イ 適応

フィブリノゲン製剤の適応に関連し、以下の記載がされている。

ア 「効能・効果」との項目には、「低フィブリノゲン血症の治療」と記載されている。

イ 「用法および用量」との項目の中には次の記載がされている。「胎盤早期剥離 産婦人科領域における余病と関連して、フィブリノゲン欠乏症が起こった場合、通常推奨されるフィブリノーゲンーミドリの常用量は2ないし6gの静注である。しかし、患者の状態によっては更に多量投与を必要とする場合もある。」「広範囲な外科的処置 胸郭外科、肺外科および他の外科、外傷に関連したフィブリノゲン欠乏症の治療では適応を普遍的に法則化することはできない。しかし、それらの処置途上凝固の欠陥が現れたときは、その欠陥の本質を確かめる検査に必ずプラスマ・フィブリノゲン値の確定を含めて行わねばならない。フィブリノ

ゲン値が100mg%以下のときにはフィブリノゲンの注輸に重大な考慮を配らねばならない。」「先天性または後天性慢性低フィブリノゲン血症 これらの稀な状態においては、フィブリノゲンは、激しい出血性現象の予防に必要な血漿フィブリノゲン値を維持するに足る量を基準に使用すべきである。」

#### ウ 肝炎発症リスク

フィブリノゲン製剤の肝炎発症リスクについては、「使用上の注意」との項目で、「1. 本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患することがある。」と記載されている。

(5) 昭和50年11月改訂の「フィブリノーゲンーミドリ」の添付文書（丙共B他39）

#### ア 前文

前文では上記(4)のとおり、昭和49年5月改訂の添付文書前文と同旨の記載がされている。

#### イ 適応

フィブリノゲン製剤の適応に関連し、以下の記載がされている。

ア 「効能・効果」との項目には、「低フィブリノゲン血症の治療」と記載されている。

イ 「用法および用量」との項目の下に、次のように記載されている。「胎盤早期剥離 通常推奨されるフィブリノーゲンーミドリの常用量は2ないし6gの静注である。しかし、患者の状態によっては更に多量投与を必要とする場合もある。」「広範囲な外科的処置 胸郭外科、肺外科および他の外科、外傷に関連したフィブリノゲン欠乏症の治療では適応を普遍的に法則化することはできない。しかし、それらの処置途上凝固の欠陥が現れたときは、その欠陥の本質を確かめる検査に必ずプラスマ・フィブリノゲン値の確定を含めて行わねばならない。フィブリノゲン値

が 100 mg %以下のときにはフィブリノゲンの注輸が必要である。」、「先天性または後天性慢性低フィブリノゲン血症 これらのまれな状態においては、フィブリノゲンは、激しい出血性現象の予防に必要な血漿フィブリノゲン値を維持するに足る量を基準に使用すべきである。」

#### ウ 肝炎発症リスク

フィブリノゲン製剤の肝炎発症リスクについては、「使用上の注意」との項目で、「1. 本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患することがある。アメリカにおいては本剤の使用により、15ないし20%の急性肝炎の発症があるとの報告があり、使用の決定に際しては患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益とを秤量すべきであるとされている。」と記載されている。

(6) 昭和52年9月改訂の「フィブリノゲンーミドリ」の添付文書（丙共B他40）

ア 昭和51年3月29日の厚生省指示に従って記載様式が改訂された。

#### イ 前文

前文では次の記載がされている。「フィブリノゲンーミドリは生物学的基準乾燥人フィブリノゲンに基づき健康人血漿から分画し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノゲンである。供血者の血清については、RPHA法によりHBs抗原陽性のものを除外してある。本剤は紫外線照射を施しており、無菌で発熱性物質を含まない。」

#### ウ 適応

フィブリノゲン製剤の適応に関連し、以下の記載がされている。

- ア 「効能・効果」との項目には、「低フィブリノゲン血症の治療」と記載されている。  
イ 「用法および用量」との項目の下に、次のように記載されている。「胎盤早期剥離 通常推奨される常用量は2ないし6gの静注である。しか

し、患者の状態によっては更に多量投与を必要とする場合もある。」「広範囲な外科的処置 胸郭外科、肺外科および他の外科、外傷に関連したフィブリノゲン欠乏症の治療では適応を普遍的に法則化することはできない。しかし、それらの処置途上凝固の欠陥が現れたときは、その欠陥の本質を確かめる検査に必ずプラスマ・フィブリノゲン値の確定を含めて行わねばならない。フィブリノゲン値が100 mg %以下のときにはフィブリノゲンの注輸が必要である。」「先天性または後天性慢性低フィブリノゲン血症 これらのまれな状態においては、フィブリノゲンは、激しい出血性現象の予防に必要な血漿フィブリノゲン値を維持するに足る量を基準に使用すべきである。」

#### エ 肝炎発症リスク

フィブリノゲン製剤の肝炎発症リスクについては、「使用上の注意」との項目で、「1. 一般的注意 血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。アメリカにおいては本剤の使用により、15ないし20%の急性肝炎の発症があるとの報告があり、使用の決定に際しては患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益とを秤量すべきであるとされている。」と記載されている。

(7) 昭和60年8月改訂の「フィブリノゲンーミドリ」の添付文書（丙共B他41）

#### ア 前文

前文では次の記載がされている。「フィブリノゲンーミドリはHBs抗原陽性のものを除外した健康人血漿のみを用いて、Cohnの低温エタノール分画法により得られたフィブリノゲン画分を除菌ろ過の後紫外線照射処理を施し、小分後真空凍結乾燥した製剤である。本剤は人血漿たん白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの（フィブリノゲン）を50%以上含む非変性たん白であって、広範囲の外科的侵襲時や常位胎盤早期

剥離、羊水塞栓などに起因する大出血、さらにD I C（血管内凝固症候群）などで観察される低フィブリノゲン血症の是正に使用される。」

#### イ 適応

フィブリノゲン製剤の適応に関連し、「効能・効果」との項目には、「低フィブリノゲン血症の治療」と記載されている。

#### ウ 肝炎発症リスク

フィブリノゲン製剤の肝炎発症リスクについては、「使用上の注意」との項目で、「(1)一般的注意 血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。(本剤の使用により、15ないし20%の急性肝炎の発症があるとの報告があり、使用の決定に際しては患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益とを秤量する必要がある。)」と記載されている。

(8) 昭和62年5月作成の「フィブリノゲンHT-ミドリ」の添付文書（丙共B他42）

#### ア 前文

前文では次の記載がされている。「フィブリノゲンHT-ミドリはHBs抗原陰性、抗HIV抗体陰性を確認した健康人血漿のみを用いて調製され、更に最終小分け製剤に対し60℃、96時間の加熱処理がなされている。本加熱処理によりマーカーとして用いた、各種病原ウイルスはいずれも検出限界以下になっている。本剤は人血漿たん白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの（フィブリノゲン）を50%以上含む非変性たん白であって、先天性低フィブリノゲン血症（機能異常症を含む）等、フィブリノゲン値が著しく低下している患者のは正に使用される。」

#### イ 適応

フィブリノゲン製剤の適応に関連し、以下の記載がされている。

（ア）「効能・効果」との項目には、「低フィブリノゲン血症の治療」と記

載されている。

（イ）「使用上の注意」との項目で、「(1)一般的注意 2)本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症（機能異常症を含む）等フィブリノゲン値が著しく低下している患者に投与すること。」と記載されている。

#### ウ 肝炎発症リスク

フィブリノゲン製剤の肝炎発症リスクについては、「使用上の注意」との項目で、「(1)一般的注意 1)肝炎等の血液を介して伝播するウイルス疾患が知られているので、使用に際しては必要最小限の投与と十分な観察を行うこと。（使用の決定に際しては、患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益を考慮すること。）」と赤字で記載されている。

（9）昭和62年6月改訂の「フィブリノゲンHT-ミドリ」の添付文書（丙共B他43）

#### ア 前文

前文では次の記載がされている。「フィブリノゲンHT-ミドリは、HBs抗原陰性、抗HIV抗体陰性を確認した健康人血漿のみを用いて調製され、更に最終小分け製剤に対し60℃、96時間の加熱処理がなされている。本加熱処理によりマーカーとして用いた、各種病原ウイルスはいずれも検出限界以下になっている。しかし、他の加熱処理凝固因子製剤で非A非B肝炎の発症が報告されているので本剤の使用に際しては後記「使用上の注意」に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである。本剤は人血漿たん白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの（フィブリノゲン）を50%以上含む非変性たん白であって、先天性低フィブリノゲン血症（機能異常症を含む）等、フィブリノゲン値が著しく低下している患者のは正に使用される。」

#### イ 適応

フィブリノゲン製剤の適応に関連し、以下の記載がされている。

(ア) 「効能・効果」との項目には、「低フィブリノゲン血症の治療」と記載されている。

(イ) 「使用上の注意」との項目で、「(1)一般的注意 2) 本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症（機能異常症を含む）等フィブリノゲン値が著しく低下している患者に投与すること。」と記載されている。

#### ウ 肝炎発症リスク

フィブリノゲン製剤の肝炎発症リスクについては、上記前文の記載に加え、「使用上の注意」との項目で、「(1)一般的注意 2) 肝炎等の血液を介して伝播するウイルス疾患が知られているので、使用に際しては必要最小限の投与とし十分な観察を行うこと。（使用の決定に際しては、患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益を考慮すること。）」と赤字で記載されている。

(10) 昭和63年6月改訂の「フィブリノゲンHT-ミドリ」の添付文書(丙共  
B他44)

#### ア 前文

前文では次の記載がされている。「フィブリノゲンHT-ミドリは、HBs抗原陰性、抗HIV抗体陰性を確認した健康人血漿のみを用いて調製され、更に最終小分け製剤に対し、60℃、96時間の加熱処理がなされている。本加熱処理によりマーカーとして用いた、各種病原ウイルスはいずれも検出限界以下になっている。しかし、非A非B型肝炎については、いまだ原因ウイルスが同定されておらず、予防措置が確立していないことから、本剤の使用に際しては後記「使用上の注意」に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである。本剤は人血漿たん白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの（フィブリノゲン）を50%以上含む非変性たん白であって、先天性低フィブリノゲン血症等、フィブリノゲン値が著しく低下している患者の是正に使用される。」

#### イ 適応

フィブリノゲン製剤の適応に関連し、以下の記載がされている。

(ア) 「効能・効果」との項目には、「低フィブリノゲン血症の治療」と記載されている。

(イ) 「使用上の注意」との項目で、「(1)一般的注意 本剤の使用は先天性フィブリノゲン血症等フィブリノゲン値が著しく低下している患者に対するものであることに留意して投与すること。」と記載されている。

#### ウ 肝炎発症リスク

フィブリノゲン製剤の肝炎発症リスクについては、上記前文の記載に加え、「非A非B型肝炎が報告されているので、本剤の使用に当たっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」という記載が、商品名のすぐ下に、赤枠囲み、赤字で表示されている。

(11) 平成5年10月作成の「フィブリノゲンHT-ミドリ」の添付文書 (丙共  
B他45)

#### ア 前文

前文では次の記載がされている。「フィブリノゲンHT-ミドリは、人血漿中の凝固性たん白質（フィブリノゲン）を50%以上含む乾燥製剤で、先天性低フィブリノゲン血症等、フィブリノゲン値が著しく低下している患者のフィブリノゲン値の是正に使用される。本剤は、HBs抗原・抗HIV抗体・抗ATLV抗体陰性で、また、ALT(GPT)値、抗HCV抗体をスクリーニングした健康な献血者のプール血漿より分離精製し、更に、病原性ウイルスからの感染を防ぐ目的で、製造工程において60℃、96時間の加熱処理を施した製剤である。しかし、非A非B型肝炎については、予防措置が確立していないことから、本剤の使用に際しては、後記「使用上の注意」に十分留意し、治療上、必要不可欠の患者に使用すべき

である。」

#### イ 適応

フィブリノゲン製剤の適応に関連し、以下の記載がされている。

(ア) 「効能・効果」との項目には、「低フィブリノゲン血症の治療」と記載されている。

(イ) 「使用上の注意」との項目で、「1. 一般的注意 本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症等フィブリノゲン値が著しく低下している患者に対するものであることに留意して投与すること。」と記載されている。

#### ウ 肝炎発症リスク

フィブリノゲン製剤の肝炎発症リスクについては、上記前文の記載に加え、「非A非B型肝炎が報告されているので、本剤の使用に当たっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」という記載が、商品名のすぐ下に、赤枠囲み、赤字で表示されている。

(12) 平成6年10月改訂の「フィブリノゲンHT-ミドリ」の添付文書（丙共B他46）

#### ア 前文

前文では次の記載がされている。「フィブリノゲンHT-ミドリは、人血漿中の凝固性たん白質（フィブリノゲン）を50%以上含む乾燥製剤で、先天性低フィブリノゲン血症等、フィブリノゲン値が著しく低下している患者のフィブリノゲン値の是正に使用される。本剤は、HBs抗原・抗HIV抗体・抗ALT（GPT）値、抗HCV抗体をスクリーニングした健康な献血者のプール血漿より分離精製し、更に、病原性ウイルスからの感染を防ぐ目的で、製造工程においてリン酸トリエチルペチル（TNEP）/ポリソルベート80処理および60℃、72時間の加熱処理を施した製剤である。しかし、非A非B型肝炎について

は、予防措置が確立していないことから、本剤の使用に際しては、後記「使用上の注意」に十分留意し、治療上、必要不可欠の患者に使用すべきである。」

#### イ 適応

フィブリノゲン製剤の適応に関連し、以下の記載がされている。

(ア) 「効能・効果」との項目には、「低フィブリノゲン血症の治療」と記載されている。

(イ) 「使用上の注意」との項目で、「1. 一般的注意 本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症等フィブリノゲン値が著しく低下している患者に対するものであることに留意して投与すること。」と記載されている。

#### ウ 肝炎発症リスク

フィブリノゲン製剤の肝炎発症リスクについては、上記前文の記載に加え、「非A非B型肝炎が報告されているので、本剤の使用に当たっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」という記載が、商品名のすぐ下に、赤枠囲み、赤字で表示されている。

### 2 感染症情報の収集

証拠（甲B他118、乙B他4、丙共B他17、50ないし52）及び弁論の全趣旨によれば、ミドリ十字の行った感染症（肝炎）情報の収集方法及び情報収集状況は、以下のとおりであったことが認められる。

#### (1) 感染症（肝炎）情報の収集方法

ミドリ十字は、以下の方法により、フィブリノゲン製剤による肝炎発症例の情報収集を行っていた。

#### ア アンケート回答はがきによる情報収集

ミドリ十字は、フィブリノゲン製剤の1瓶ごと「血清肝炎調査票」と題するアンケート回答はがきを同封し、フィブリノゲン製剤を使用して肝炎

等に罹患した患者に関する情報を医師に記入、郵送してもらうよう依頼していた。アンケート回答はがきのフィブリノゲン製剤への同封は、昭和41年1月から昭和59年4月製造分まで行なわれた。

#### イ 医薬情報担当者（MR）による情報収集

医師等からミドリ十字の医薬情報担当者（MR）に対して、フィブリノゲン製剤の使用により肝炎又は肝機能異常が起きたという連絡があった場合、MRが医師等から事情を聴取し、社内所定の医薬品副作用報告書によりミドリ十字本社に報告していた。

#### (2) 情報収集状況

##### ア アンケート回答はがきによる情報収集

ミドリ十字は、昭和43年から昭和49年の間にアンケート回答はがきにより2例の黄疸（肝炎）発症の報告を受けた（上記アンケート回答はがきは現存していない）。ミドリ十字は、昭和43年から昭和49年にかけての添付文書に、アンケート回答はがきで2例の黄疸（肝炎）発症の告知を受けた旨記載していた。

送付されたアンケート回答はがきで、現存しているものは昭和50年から昭和61年に送付された26枚であるが、この中で肝炎又は肝機能異常を報告しているものは7枚であり、うち2枚は輸血非併用例、5枚は輸血併用例であった。残り19枚は肝炎や肝機能異常は起らなかつたと報告したもの、他の副作用症状を報告したもの、肝障害欄が無記載のもの等であった。

##### イ MRによる情報収集

昭和51年から昭和60年の間にMRから1例の肝炎発症例が報告された。

##### ウ その他（甲B他118）

ミドリ十字は、昭和53年当時、Federal Registerを購読するなどして、情報特許室の社員が自社関連情報をチェックしていた。

ミドリ十字は、遅くとも、昭和53年1月30日、FDAにおけるフィブリノゲン製剤の認可取消し及び販売禁止の情報を入手し、「FDA、人フィブリノゲンの認可取消し、販売禁止」との表題で、「1978年1月6日付Federal Registerによれば、1977年12月7日付けでFDAが人フィブリノゲンの認可を取り消し、販売等も禁止したこと、この処置はフィブリノゲンの効果が疑問であり、肝炎伝播の危険性が高いことと、シングルドナー由来のクリオプレシピテート等の代替品もあるので、全製造業者の希望により取られたものであること、なお、猶予期間としてカッタ一社、トラベノール社等が販売、引き渡した製剤については、1978年7月1日までか有効期限のいずれか早い時まで再販可能である」との要旨を記載した報告書にFederal Registerを添付して社内で回覧するとともに、関係部署にコピーを配布した。

#### 第7 ミドリ十字（被告会社ら）の過失

##### 1 製薬会社の医薬品安全確保義務とその内容

###### (1) 製薬会社の医薬品安全性確保義務

医薬品は、生体にとって異物であるがゆえに、人体に有害な作用を伴う危険性を常に伴い、場合によっては、医薬品の最終的な消費者である患者は、その生命、身体に重大な被害を受けることになる。製薬会社は、このような医薬品を製造、販売するものであり、人の生命、健康の重要性を考えれば、危険性を上回る有効性のない医薬品を製造、販売してはならないことは当然である。

しかも、製薬会社は、本質的に人の生命、身体に危害を及ぼす危険をはらむ医薬品を製造、販売することにより利潤を追求するものであり、その商品たる医薬品の開発、製造、販売の各時点を通じて、個々の医薬品の有効性と安全性に関する情報を集めており、これを収集し得る人的、物的的能力を有している。他方、医薬品を使用することによりその生命、身体に被害を受ける

おそれのある患者は、このような人的、物的能力を有しておらず、製薬会社からの情報を信頼する以外に安全性を確認する方法はなく、自らが副作用を知り防衛するということを期待できないのが通常である。

以上の医薬品の性質と医薬品によって侵害されかねない人の生命、健康という法益の重要性、製薬会社と被告の立場の違いにかんがみれば、医薬品の安全性、有効性確保についての製薬会社の法的責任は極めて重いといわなければならない。

したがって、製薬会社は、薬事法の諸規定を遵守しなければならないのはもちろんのこと、そのときどきの最高の医学、薬学等の学問水準に依拠して、医薬品の最終使用者である医師や患者らを含む一般国民に対し、その本来の使用目的(治療効果)以外の働き、作用による危険を未然に防止するよう努めなければならない注意義務があり、その注意義務の内容も医薬品の開発、製造段階から販売、使用後の段階にまでわたる広範なものであると解せられる(東京高等裁判所昭和63年3月11日判決・判例時報1271号400頁(以下「クロロキン訴訟東京高裁判決」という。)参照)。

このように、製薬会社は、医薬品の安全性、有用性確保についての重い法的責任を負っているものであるから、有用性のない医薬品を製造、販売してはならず、有用性が一定程度ある医薬品についても、危険性がある以上は、その危険性回避のために最大限の努力を払わねばならないというべきである。

そして、上記のような医薬品安全性確保義務を負っている製薬会社が、その義務に違反して、これを使用した患者に生命、健康被害を発生させた場合、製薬会社には、不法行為責任が発生するものである。

## (2) 製薬会社の医薬品安全性確保義務の内容

### ア 製造販売時の注意義務

製薬会社は、製造、販売開始前に、少なくとも内外の文献の収集、調査、

検討を行うとともに、十分な臨床試験を実施し、当該医薬品の有効性、安全性を確認し、副作用等の有無、程度をあらかじめ知り尽くしておかなければならぬ(前掲クロロキン訴訟東京高裁判決参照)。

前記のとおり、製薬会社が製造、販売を許される医薬品は、当該適応についての有用性が認められるものだけであり、有用性が認められない医薬品を製造、販売することは許されない。

したがって、製薬会社は、医薬品の適応に対する有効性、危険性についての臨床試験、内外文献の調査、検討により、当該医薬品が有用性を欠く医薬品であることを知り、あるいは知り得た場合、その医薬品の製造、販売を開始してはならない。また、一部の適応についてその有効性、有用性が確認できない場合には、当該適応を削除した上で医薬品を販売しなければならない。

### イ 製造販売開始後の注意義務

医薬品が行政規制上の製造、販売承認を受けたとしても、前記の製薬会社の広範かつ高度な注意義務は、これによって免責されるものではなく、有用性のない医薬品を製造、販売することは、医薬品の承認がなされたかどうかにかかわらず許されない。

したがって、製薬会社は、医薬品の承認を受けて、製造、販売を開始した後にも、その時々の最高の医学、薬学等の学問的知識と技術をもって、製造、販売しようとする医薬品の有効性、危険性及び有用性の状況を把握しておくことが要請されており、医薬品を製造、販売する限り、絶えず医薬品の安全性確保のための注意義務が課せられている(前掲クロロキン訴訟東京高裁判決参照)。

そして、医薬品の製造、販売開始後に、製薬会社が医薬品の有効性、危険性情報を収集、検討した結果、適応の一部又は全部について有効性の根拠や有用性に疑惑が生じた場合には、適応の一部又は全部について承認を

整理し、これに並行して、あるいは先立って製造、販売を停止し、さらには、既に市場に出された医薬品の回収をしなければならない。

#### ウ 医薬品の有効性、危険性に関する情報の提供、警告義務

前記のとおり、製薬会社は、医薬品の製造、販売後にも、当該医薬品の有効性、危険性情報について、これを常時、収集し、調査、検討しなければならず、そして、このような情報収集、検討を行う中で、副作用等の危険性情報等を得た場合、製薬会社は、医薬品の製造、販売を継続する以上、患者への健康被害等をできる限り防止するために、患者や医療従事者に向けて、正確かつ十分な情報を逐次的速やかに提供し、警告すべき義務が発生する。このような情報提供、警告を行うことにより、患者ないし医療従事者は、その危険性を考慮して当該医薬品の使用に慎重となり、被害の発生は抑制されることになる。

製薬会社が情報提供を行うに際して、薬務行政において制度化されたものとしては、①添付文書（能書）、②副作用報告制度における報告（昭和46年1月15日付薬務局長通知「医薬品の副作用報告について」、昭和54年改正前薬事法69条及び旧施行規則62条の2、昭和54年改正薬事法77条の4の2）、③緊急安全性情報（通称ドクターレター）の配布などの手段、方法がある。

このうち、添付文書は、当該医薬品の有効性、危険性につき最も高度な情報を有している製造業者が、投与を受ける患者の安全を確保するために、これを使用者に対して、必要な情報を提供する目的で記載し、個々の医薬品に添付、封入されるものであり、使用者に対する当該医薬品の有効性、危険性についての基本的な情報提供手段として極めて重要である。

薬事法は、昭和54年改正前から、添付文書による情報提供について、52条各号で、添付文書等の記載事項を規定し、その記載方法として、「使用者が読みやすく、理解しやすいような用語による正確な記載がなさ

れなければならない」（53条）、「当該医薬品に関し虚偽若しくは誤解を招くおそれのある事項・・・が記載されていてはならない」（54条）と規定し、これらの規定に従った添付文書を添付しない医薬品については、罰則規定を付してその販売を禁止している（55条1項、85条3号）。

添付文書による情報提供の重要性からすれば、製薬会社は、危険性のある医薬品について、その添付文書で、危険性に関して適切な注意喚起となる情報提供をすべき注意義務があり、それを怠った場合には、製薬会社には適切な情報提供義務違反による損害賠償責任がある。

#### 2 フィブリノゲン製剤についての医薬品安全性確保義務違反（適応限定義務）の有無

##### （1）昭和39年（1964年）6月製造承認時における注意義務違反

###### ア 予見の対象について

原告らは、フィブリノゲン製剤の製造販売により、C型肝炎に感染したとして、被告会社らの不法行為責任を追及しているのであるから、予見の対象は、厳密にいえば、C型肝炎感染による被害についてということになる。

そして、昭和39年6月の製造承認時において、C型肝炎の観念はなく、ウイルスが同定される等もしておらず、副作用等の内容の詳細が明らかになっていたかったことは前記のとおりであるから、そもそも予見の可能性がないのではとの疑問も生じ得るところである。

しかし、予見の対象は、不法行為責任を問えるかどうか、具体的には、結果回避義務に関連して結果回避行動に出ることを可能とする程度に具体的に予見が可能なものであるかどうかという観点から考えるべきであり、したがって、ある程度抽象化して考えることが可能である。

本件では、昭和39年当時は、血清肝炎として病像が把握されており、その中には、後の知見の進展により、非A非B型肝炎、さらには、C型肝

炎が含まれていたことが分かっており、血清肝炎とC型肝炎とが全くの関連性のないものではなかったこと、後にC型肝炎と判明する疾患を含む疾患群の危険性の予見が可能であれば、その予見の内容に応じて、結果回避行動に出ることは可能であるし、また、結果回避行動に出るべきといえること、そして、血清肝炎の危険性について予見義務違反、回避義務違反が認められることになれば、ミドリ十字は、その当時、フィブリノゲン製剤を製造、販売してはならず、その結果、原告らがフィブリノゲン製剤を投与されることもなかつたことからすれば、血清肝炎感染による被害について、予見の対象とすることで足りるというべきである（この点は、後の非A非B型肝炎として把握されていた時点についても、同様のことが当てはまる。）。

#### イ 予見可能性、回避可能性について

前記認定のとおり、フィブリノゲン製剤が凍結血を原料として、多数の人が単位の血漿をプールして製造される製剤であることから、昭和39年当時、血清肝炎感染の危険性は一般的には予見できたといえる。ウイルスの不活性化処理（紫外線照射）についても、感染防止については余り効果がないことは分かっていた。しかし、当時の血清肝炎の知見については、高率に慢性化して、相当の割合が肝硬変に進行する進行性、致死性の疾患としてとらえられていたとの知見はいまだなく、重篤な疾患であるととらえられていなかつたことからすれば、ミドリ十字において、予後が重篤な血清肝炎を感染させる点についての予見可能性があったということはできない。

しかも、前記認定のとおり、フィブリノゲン製剤は、当時、有用性が認められていたのであるから、ミドリ十字は、フィブリノゲン製剤につき、後天性低フィブリノゲン血症をその適応から外して、先天性低フィブリノゲン血症に限定すべきであったとはいえない。

したがって、ミドリ十字には、フィブリノゲン製剤の適応を限定しなか

った過失があるということはできない。

#### (2) 昭和53年（1978年）当時における注意義務違反

ア 医薬品の製造、販売開始時の医薬品の有効性、危険性情報の収集、検討義務

（ア）前記のとおり、製薬会社には、医薬品の製造、販売開始時の医薬品の有効性、危険性情報の収集、検討義務があると解されるところ、本件では、FDAが1977年（昭和52年）12月、フィブリノゲン製剤の製造承認を取り消し、それ以降、米国では、同製剤が販売されていないという情報は重要である。

ところが、ミドリ十字は、Federal Registerに1978年（昭和53年）1月6日付けで上記取消しの事実が掲載された直後の同月末には、この情報を得ていたから、より詳細な情報を入手し、それを真摯に検討すべきであったにもかかわらず、特段の調査、検討を行った形跡はうかがえない。

もっとも、これを不法行為と認めるかどうかは、このような情報収集の結果、例えば、フィブリノゲン製剤の販売中止、回収につながるかどうかによることから、これまでに認定した事実を前提に、以下、この点を検討する。

（イ）前記認定のとおり、FDAがフィブリノゲン製剤の承認を取り消した直接の理由はプール血漿利用におけるB型肝炎の感染危険性（これは原告ら主張のとおりであり、原告ら主張のようにFDAにおいて非A非B型肝炎の危険性も直接考慮していたとはいひ難く、この点に関するバーカー証言は、採用できないことは、前記のとおりである。）と、有効性の度合いが低いことであった。

上記取消理由を前提に、ミドリ十字が行うべきであったと考えられる調査は、一つにはFDAでプール血漿の危険性が指摘され、それが

フィブリノゲン製剤の製造承認取消しの一因になっている以上、ミドリ十字が採用しているウイルス不活化処理（具体的には、紫外線照射とBPL処理の併用）がミドリ十字も使用していたプール血漿の危険性を覆すだけの効果を有していることを調査することである。そして、期待される調査としては、フィブリノゲン製剤による肝炎感染に関する国内外の文献、BPL処理に関するその当時の国内外の文献、自社フィブリノゲン製剤の使用による肝炎の発生状況等の調査があり、特に、自社フィブリノゲン製剤の使用による肝炎発生状況については、単に製品に添付されたアンケートの回答を待つという消極的な調査ではなく、納入先に肝炎の発生状況を確認するなど積極的に発症状況を収集することが考えられる。

もっとも、この点については、調査を行ったとしても、当時の肝炎の発生状況の報告（肝炎報告例は2例、後に7例とわずかであった。）以上に、感染例がどれほど発掘されたかどうかは、必ずしも明らかではない。また、紫外線照射とBPL処理の併用については、文献等の検索を行ったとしても、当時肝炎ウイルスに対し有効とする報告も存在した。B型肝炎については、完全とはいえないものの、HBsAg検査等の導入により特異的なドナースクリーニングが可能となっていたこと、非A非B型肝炎については、ウイルスが発見されていないので、有効な不活化方法が見当たらなかったこと、さらには、米国でのフィブリノゲン製剤は、ミドリ十字が製造したフィブリノゲン製剤とは異なり、不活化処理がされていなかったこと（甲B他269）、米国では、クリオプレシピテートを代用品として推奨していたが、我が国では、そのような考えは採用されていなかったという事情があること（乙B他6、7）から、我が国にはそのままでは妥当しない面がある。

しかも、前記認定のとおり、フィブリノゲン製剤が売血を原料とし

て、多数の人單位の血漿をプールして製造される製剤であることから、昭和53年当時、非A非B型肝炎感染の危険性を一般的には予見できただが、非A非B型肝炎について、高率に慢性化して、相当の割合が肝硬変に進行する進行性、致死性の疾患としてとらえられていたとの知見はいまだなかったことからすれば、ミドリ十字において、予後が重篤な非A非B型肝炎を感染させる点についての具体的な予見可能性があつたということはできない。

(イ) 次に、FDAでフィブリノゲン製剤の有効性の度合いが低いことが指摘されてそれが製造承認取消しの一因になっている以上、我が国におけるフィブリノゲン製剤の有効性も調査することになろう。

もっとも、当時の状況下で、比較臨床試験をすべき義務があったかどうかについては、産婦人科領域ではフィブリノゲン製剤の投与が有効であるとの文献、医療現場の実情等がなおあり、第一次再評価でも有効性について原則としては比較臨床試験を求めず必要に応じて比較臨床試験を指示するとされていたことからすると、この時点では比較臨床試験による有効性の確認までは必要ではなかった可能性が高い。

(エ) そうすると、あくまでも当時の状況下では、我が国では、FDAの判断とは異なり、フィブリノゲン製剤の有効性があるとの見解が、いまだ維持されていた可能性も否定できない。

イ 昭和53年（1978年）当時における注意義務違反

前記認定のとおり、昭和53年当時、フィブリノゲン製剤は、有用性が認められていたところ、FDAの上記情報を収集、検討した結果によっても、有用性に関する判断は、変わらなかった可能性も否定できない。

そうすると、ミドリ十字は、フィブリノゲン製剤につき、後天性低フィブリノゲン血症をその適応から外して、先天性低フィブリノゲン血症に限定すべきであったとはいえない。

したがって、ミドリ十字には、フィブリノゲン製剤の適応を限定しなかつた過失があるということはできない。

### (3) 昭和60年(1985年)8月当時における注意義務違反

前記認定のとおり、昭和60年8月当時、フィブリノゲン製剤は、有用性が認められなかつたものである。

特に、その時点では、原料血漿につき、売血を原料に多数人単位の血漿をプールするという前記方法により製造されるフィブリノゲン製剤が非A非B型肝炎を感染させる危険性は一般的に予見できただけでなく、当時のウイルスの不活化処理方法につき、非A非B型肝炎対策という観点からは、昭和40年11月ころから約20年間にわたり行つてきた紫外線照射とBPLの併用処理から、従来からほとんど不活化効果がなく、かつ、ミドリ十字においてもその不活化が不十分であることを認識していた紫外線照射（抗HBsグロブリン添加処理を併用）の不活化処理方法にいわば戻したことにより、非A非B型肝炎感染の危険性をより一層高めたのであり、ミドリ十字において、その点を認識していたか、少なくとも十分予見可能であったといわなければならない。

そして、フィブリノゲン製剤については、後天性低フィブリノゲン血症の適応についての有用性が認められない以上、不活化処理方法を変更するに当たり、後天性低フィブリノゲン血症をその適応から外して、先天性低フィブリノゲン血症に限定すべきであったし、そうすることにより、フィブリノゲン製剤による原告らのC型肝炎（非A非B型肝炎）感染は回避できたといえるにもかかわらず、ミドリ十字には、このようにフィブリノゲン製剤の適応を限定しなかつたのであるから、過失があるというべきである。

よって、ミドリ十字（被告会社ら）には、不法行為による損害賠償責任（使用者責任。民法715条又は44条1項）がある。

なお、昭和60年8月当時における注意義務違反について付言するに、原

告らがこの時点を争点としているかどうかについては、原告らは、昭和39年、昭和53年、昭和62年当時のミドリ十字の過失を強調して主張しているが、その内容をみると、昭和39年当時から一貫して有効性、有用性のないフィブリノゲン製剤を製造、販売したことを不法行為として主張していること、危険性についても、紫外線照射やBPLが不活化効果がないと一貫して主張していること、被告会社らも、原告らの主張に対して逐一反論を繰り返していること、その過程で昭和60年8月当時におけるフィブリノゲン製剤の有効性、危険性、有用性についても原告ら、被告ら（被告国を含む。）ともに、十分な主張立証を尽くしているといえることからすれば、被告らの防御を著しく困難ならしめるものとはいえない。

したがって、この点について判断することが弁論主義に反するものではないと解される。

### (4) 昭和62年(1987年)4月当時における注意義務違反

前記認定のとおり、ミドリ十字（被告会社ら）には、昭和60年8月当時、不法行為による損害賠償責任がある以上、その後も、先天性低フィブリノゲン血症に限定しないで非加熱製剤を製造、販売していることは、不法行為といるべきである。

また、前記認定のとおり、昭和62年(1987年)4月当時をみても、フィブリノゲン製剤は、非加熱製剤、加熱製剤共に、後天性低フィブリノゲン血症の治療薬として有用性が認められない。しかも、ミドリ十字は、その時点では、再評価の過程で有効性を認めるための資料提出を求められながら提出ができず、有効性を証明することができていない状況にあったこと、青森集団肝炎発生事件の後で危険性に対する対処の必要性が高まっており、不活化処理が不十分であれば、フィブリノゲン製剤は、高率に非A非B型肝炎感染が発生させる危険性がある薬剤であることがいわば実証されていたといえることからすれば、ミドリ十字とすれば、安全性確保のため、より一層慎

重な調査、検討をすべきであった。

ところが、加熱製剤については、あらかじめ承認するとの前提での短期間の審査を受けたにすぎない。この当時、既に乾燥加熱処理された第IX因子製剤による非A非B型肝炎の発症例が報告されており、ミドリ十字は、加熱製剤の臨床試験を昭和61年12月に開始したばかりであり、証人申請資料に添付されていた臨床試験はわずか7例で、母数として不十分であり、乾燥加熱処理によってはウイルスの不活化は十分でなく、安全性は如何に確保されないことを知り、又は知り得たといえる（甲B医79、143、弁論の全趣旨）。

したがって、ミドリ十字は、このような非加熱製剤、加熱製剤について、昭和62年4月当時、非A非B型肝炎に感染する危険性が極めて高いことを知り、又は知り得たのであるから、後天性低フィブリノゲン血症をその適応から外して、先天性低フィブリノゲン血症に限定するという方法により、C型肝炎（非A非B型肝炎）感染という結果発生を回避する義務があり、そうすることにより、フィブリノゲン製剤によるC型肝炎（非A非B型肝炎）感染による被害発生を回避できたといわなければならない。

ところが、ミドリ十字は、フィブリノゲン製剤の適応を限定しなかったのであるから、過失があるといるべきである。

よって、被告会社らには、不法行為による損害賠償責任（使用者責任。民法715条、44条1項）がある。

### 3 フィブリノゲン製剤についての警告義務違反等の有無

#### (1) フィブリノゲン製剤の添付文書（能書）の内容

フィブリノゲン製剤の添付文書の内容は、前記認定のとおりである。

前記のように、製薬会社においては、その時々の技術水準に依拠して、ドナースクリーニングや、各種ウイルスの除去、不活化処理を行なうべきであるが、本件のC型肝炎のように、HCVが同定すらされていない時代にあっては、HCVが完全に除去、不活化されていることの確認はできない

ことから、それらの処理によってもウイルスを完全に除去、不活化できているとの保証はないといわざるを得ない。

したがって、ミドリ十字は、肝炎に対して取り得る安全対策の一環として、各添付文書において、その時々の肝炎に関する知見及びミドリ十字が採用した安全対策に応じて、各製剤による肝炎発症の可能性を明記し、各製剤を使用するか否かを判断する医師などに十分な警告を行なうべき注意義務があるというべきである。

そこで、以下において、ミドリ十字が行ってきた各製剤の添付文書での肝炎発症リスクに関する記載について、使用上の注意、警告に注意義務違反があったかどうかを検討する。

#### (2) 昭和52年9月改訂の添付文書までの各添付文書について

昭和52年9月改訂の添付文書までの各添付文書については、例えば、昭和40年11月改訂及び昭和47年1月改訂の各添付文書では、血清肝炎に対するミドリ十字の研究、努力を強調する内容になっている反面、血清肝炎に罹患することがある旨の記載がないこと、不活化方法として、紫外線照射を施している点を指摘しているが、実際に行っていたBPL処理については触れていないこと（なお、BPL処理について、一部変更承認を得ずに行っていしたことから、触れていたものと推測される。）などの問題点はある。

昭和52年9月改訂の「フィブリノゲンミドリ」の添付文書については、B型肝炎に関する記載があるが、非A非B型肝炎に関する記載はなく、血清肝炎の前提での記載になっている。しかし、血清肝炎等の肝障害が現れることがあること、使用の決定に際しては患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益とを秤量すべきであるとされていることなどは、それなりに評価できる。

さらに、その時点での肝炎の危険性に関する知見は前記認定のとおりであり、昭和53年当時としては、ミドリ十字が予後が重篤な非A非B型肝炎に

感染される危険性を予見できたということはできないから、感染の危険性についての情報提供としての警告は、不十分ではあるものの、いまだ違法とまでいふことはできない。

したがって、警告義務違反があったということはできない。

(3) 昭和52年9月改訂の「フィブリノゲンミドリ」の添付文書以降について

ミドリ十字は、昭和52年9月に添付文書を改訂したが、その後は、昭和60年8月改訂の添付文書までの8年間、改訂を一切していないし、昭和60年8月改訂も、添付文書記載要領に基づく改訂であって、基本的な記載内容には変更がない。

しかし、上記8年間には、D I Cの知見や非A非B型肝炎の知見の集積がされていることは、前記認定のとおりであり、これを反映したものとなっているかどうかをみると、次の問題点が指摘できる。

非A非B型肝炎の知見が集積されたにもかかわらず、昭和60年8月改訂の添付文書においてもなお、血清肝炎等を前提とした記載となっている。

昭和52年にF D Aがフィブリノゲン製剤の承認取消しをしたにもかかわらず、昭和60年8月改訂の添付文書までは、関連箇所の記載の変更がされていないことから、米国においてはフィブリノゲン製剤が依然使用されないと受け取られかねない記載となっており、正確ではない。しかも、昭和60年8月改訂の添付文書は、「アメリカにおいては」との記載部分だけを削除したため、急性期肝炎の発症報告がどこの国ものかはつきりしない（文言だからすれば、我が国の報告であると受け取られてしまう。）。

相変わらず不活性効果に疑問がある紫外線照射処理だけを記載し、実際に行っていたB P L処理については触れていない（その理由は、上記のとおり推測される。）。

しかも、青森県での肝炎集団発生事例の報告があったためとはいえ、昭和

62年5月の添付文書では、肝炎等の血液を介して伝播するウイルス疾患が知られているので、使用に際しては必要最小限の投与とし十分な観察を行なうこと、昭和62年6月改訂の添付文書では、他の加熱処理凝固因子製剤で非A非B肝炎の発症が報告されているので本剤の使用に際しては後記「使用上の注意」に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである、昭和63年6月改訂の「フィブリノゲンHTミドリ」の添付文書には、非A非B型肝炎が報告されているので、本剤の使用に当たっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行なうこと、非A非B型肝炎については、いまだ原因ウイルスが同定されておらず、予防措置が確立していないことから、本剤の使用に際しては後記「使用上の注意」に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきであるとの記載がされているが、昭和52年以降の知見の変遷からすれば、遅くとも昭和60年8月までには、必要不可欠な患者に限って使用するようにとの適正使用を促す記載をすることは可能であったし、D I Cの知見の変遷からすれば、必要であったというべきである。

したがって、遅くとも、昭和60年8月時点までは、昭和52年添付文書を上記のとおり、改訂すべきであったにもかかわらず、これを怠った過失があるというべきである（上記のとおり、昭和60年8月に改訂しているが、実質的内容の改訂はなく、いまだ不十分なことには変わりはない。）。

もっとも、前記のとおり、昭和60年8月時点で、フィブリノゲン製剤は、有用性が認められず、その時点以後、ミドリ十字において、フィブリノゲン製剤を後天性低フィブリノゲン血症患者に対して販売することは許されていなかったというべきであるから、同時に、フィブリノゲン製剤の添付文書の注意、警告が不十分であったものと認められるものの、結果回避措置として、販売を前提とした添付文書の記載の改訂を求めることはできないから、この点に関する結果回避義務はないというべきである。

よって、この点に関するミドリ十字（被告会社ら）の損害賠償責任を認めることはできない。

その他、原告らが様々な主張をするミドリ十字の過失については、上記に判断した以外は、これを認めることはできない。

#### 4 適応外使用

被告会社らは、適応外使用による免責の主張をする。

しかし、前記過失内容から明らかなどおり、被告会社らにおいて、有用性がないフィブリノゲン製剤を製造、販売すべきではなかったのであり、製造、販売されていなければ、患者への投与に供されることもなかったのであるから、そもそも適応外使用ということもなかったものである。

したがって、被告会社らの適応外使用による免責の主張は理由がない。

なお、被告会社らとしては、有用性があるとして販売に供された医薬品であっても、その時々の医学的、薬学的知見の変遷に応じて、当該医薬品の使用頻度がどうあるべきか、本件に即していえば、フィブリノゲン製剤は、昭和39年6月の製造承認当時の社会状況下ではともかくとして、その後、DICの知見の変遷、治療法の改善等について、臨床現場でのフィブリノゲン製剤の使用を必要とするような症例が減少している（昭和50年代後半であれば、激減した（乙D8の1））状況を適時に把握しておくべきであり、そうすれば、当該医薬品の適正な使用頻度を把握できたはずである。ところが、前記のとおり、フィブリノゲン製剤の臨床現場での使用の必要性が減少（激減）している状況にありながら、実際の納入量は、減少するどころか、横ばいあるいは逆に増加しているのであり、このことは、ミドリ十字自身、多くが低フィブリノゲン血症ではない症例に適応外使用されていたことを認識していたか、容易に認識可能であったというべきである（真木は、「医学のあゆみ」掲載「フィブリノゲンと産科出血」（昭和63年、丙共B医11）において、適応を厳格にし、低フィブリノゲン（100mg/dl以下）血症によ

る出血傾向にのみ用い、単なる止血剤的な使い方は慎まなければならないと記載しているが、当時の実情をうかがうことができる。）。

そうすると、被告会社らが適応外使用の免責の主張をすることは、信義に反し許されないというべきである。

#### 5 まとめ

以上検討したところによれば、先天性低フィブリノゲン血症を適応とする場合を除くフィブリノゲン製剤につき、昭和60年8月時点における非加熱製剤の製造、販売行為、昭和62年4月時点における非加熱製剤及び加熱製剤の製造、販売行為については、ミドリ十字（被告会社ら）には、上記過失があり、その余の時点では、過失があるということはできない。

### 第8 厚生大臣の行為の違法性

#### 1 厚生大臣の医薬品安全性確保義務

薬事法（昭和35年法律第145号。昭和54年法律第56号による改正前のもの。以下、本項では、同じ。）は、医薬品の製造業の許可を受けた者でなければ、業として医薬品の製造を行うことができず（12条）、同許可の申請者が製造しようとする医薬品が日本薬局方に収載されていない場合において、その者が当該医薬品につき厚生大臣による製造の承認（14条）を受けていないときは、その品目に係る許可を受けることができない（13条1項）。また、薬局開設者又は医薬品の販売業の許可を受けた者でなければ、業として医薬品を販売することができず（24条）、その他、薬事法は、医薬品の製造、販売等について各種の規制を設けているが、これは、医薬品が国民の生命及び健康を保持する上で必需品であることから、医薬品の安全性を確保し、不良医薬品による国民の生命、健康に対する侵害を防止するためである。

そして、医薬品の製造承認は、用法、用量、効能、効果等を審査して行われ（薬事法14条1項），用法、用量の審査に当たっては、治療上の効能、効果とともに、当該用法、用量における副作用の発生とその危険性についても

審査し判断しなければならないが、このような規制が設けられたのも、副作用を含めた安全性の確保の目的からである。

このような薬事法の目的からすれば、厚生大臣は、特定の医薬品の製造の承認（承認事項の一部変更である効能追加の承認を含む。）等をするに当たって、当該医薬品の副作用を含めた安全性についても審査する権限を有するものであり、その時点における医学的、薬学的知見を前提として、当該医薬品の治療上の効能、効果と副作用を比較考量し、それが医薬品としての有用性を有するか否かを評価して、製造承認等の可否を判断すべきものと解される（前掲クロロキン訴訟最高裁判決参照）。

そして、このような安全性確保に関する考えは、昭和54年法律第56号による改正後の薬事法においても、同様に当てはまるものと解される。

## 2 医薬品の安全性確保に関する厚生大臣の行為の違法性

### (1) 医薬品の製造承認と国家賠償法上の違法性

医薬品の製造承認の違法性につき、前掲クロロキン訴訟最高裁判決は、「その時点における医学的、薬学的知見を前提として、当該医薬品の治療上の効能、効果と副作用とを比較考量し、それが医薬品としての有用性を有するか否かを評価して、日本薬局方への収載又は製造承認の可否を判断すべきものと解される。…その時点における医学的、薬学的知見の下で、当該医薬品がその副作用を考慮してもなお有用性を肯定し得るときは、厚生大臣の薬局方収載等の行為は、国家賠償法1条1項の適用上違法の評価を受けることはないというべきである。」と判示していることからすれば、本件における製造承認の違法性の内容としては、厚生大臣が、その時点における医学的、薬学的知見の下で、有用性がない血液製剤を製造承認してはならないという職務上の法的義務違反があったかどうかということになる。

なお、違法性の判断基準時については、現在の医学的、薬学的知見によつて判断してはならず、製造承認当時（後の規制権限の違法の場合には、当該

権限を行使すべきとされている当時）の医学的、薬学的知見を前提にしなければならないことは、いうまでもない。

### (2) 医薬品製造承認後の規制権限の不行使と国家賠償法上の違法性

前掲クロロキン訴訟最高裁判決は、「厚生大臣の薬事法上の権限の行使についての右のような性質ないし特質を考慮すると、医薬品の副作用による被害が発生した場合であっても、厚生大臣が当該医薬品の副作用による被害の発生を防止するために前記の各権限を行使しなかったことが直ちに国家賠償法1条1項の適用上違法と評価されるものではなく、副作用を含めた当該医薬品に関するその時点における医学的、薬学的知見の下において、前記のような薬事法の目的及び厚生大臣に付与された権限の性質等に照らし、右権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められるときは、その不行使は、副作用による被害を受けた者との関係において同項の適用上違法となるものと解するのが相当である。」と判示していることからすれば、本件における医薬品製造承認後の規制権限の不行使の違法性の内容としては、厚生大臣による規制権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められるかどうかということになる。

そして、原告らは、規制権限不行使の違法性を主張するためには、権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められることを主張立証しなければならない。具体的には、原告らは、これを基礎付ける事実を主張立証する責任を負うことになる。

### (3) 再評価（指定）と国家賠償法上の違法性

原告らは、厚生大臣は、適時に再評価（指定）を行うべきであるのに、これを行わなかった権限不行使の違法についても主張する。

ところで、本件で問題となるのはフィブリノゲン製剤の適応を先天性低フィブリノゲン血症のみに限定しなかった行為の違法性であるところ、再評価は、医薬品として既に承認したものについて、承認後の医学的、薬学的知見

の進歩等に応じ、その有効性、安全性等の再確認を行い、場合により承認の取消し等の処分を行うものであって、再評価（指定）を行ったことにより直ちに適応が限定されるということにはならない。

したがって、適時に再評価（指定）を行わなかった旨の原告らの違法の主張は、結局のところ、フィブリノゲン製剤につき、後天性低フィブリノゲン血症を適応から削除しなかった権限不行使の違法をいうものと解されるから、前記(2)の医薬品製造承認後の規制権限の不行使と国家賠償法上の違法性の問題に集約されることになる。

### 3 フィブリノゲン製剤に関する厚生大臣の行為の違法性

#### (1) 昭和39年6月当時（製造承認時）における違法性

##### ア 製造承認についての手続的違法性

前記のとおり、フィブリノゲン製剤の製造承認申請に係る臨床試験資料の内容は、ずさんといえるものであったことから、これを前提に製造承認をしたことは、手続的に違法といえないと解される。

しかしながら、前記のとおり、前記製造承認申請は、昭和39年当時の医学的、薬学的知見の下では、一応手続的に有効であったとみざるを得ず、その製造承認をした厚生大臣の行為に手続的違法があったということはできない。

##### イ 非加熱フィブリノゲン製剤の適応を制限せずに製造承認をした行為の違法性

前記のとおり、フィブリノゲン製剤は、昭和39年当時の医学的、薬学的知見の下では、後天性低フィブリノゲン血症に係る部分についても、なお有用性が認められるべきであるから、先天性低フィブリノゲン血症に適応を限定することなく、製造承認をした厚生大臣の行為は、国家賠償法1条1項の適用上違法の評価を受けることはないというべきである。

#### (2) 昭和53年当時（製造承認後）における規制権限不行使の違法性

##### ア フィブリノゲン製剤につき、第1次再評価の指定をしなかった不作為の違法性

原告らは、フィブリノゲン製剤につき、適時に再評価を行わなかった違法、特に、第1次再評価の指定をしなかった不作為の違法性を主張する。

本件では、厚生大臣は、フィブリノゲン製剤の再評価を行わないとしたものではなく、実際にも、第2次再評価を行っていることから、再評価の実施時期が適切であったかが問題となるところ、前記のとおり、フィブリノゲン製剤は、第1次再評価制度の対象となる医薬品に該当するから、遅くとも昭和53年10月16日の再評価指定が行われるべきであったものであり、これを行わなかったことについて、合理的な理由があったとはいえない。

しかし、本件で最終的に問題となるのは、製造承認後、フィブリノゲン製剤の適応を先天性低フィブリノゲン血症だけに限定しなかった厚生大臣の規制権限不行使の違法性であるところ、前記のとおり、再評価は、医薬品として既に承認したものについて、承認後の医学的、薬学的知見の進歩等に応じ、その有効性、安全性等の再確認を行い、場合により承認の取消し等の処分を行うものであって、再評価指定を行ったからといって、直ちに適応が限定されるということにはならない。

したがって、原告らが主張する適時に再評価を行わなかった不作為の違法についての主張は、結局のところ、フィブリノゲン製剤の適応を先天性低フィブリノゲン血症だけに限定しなかった厚生大臣の規制権限不行使の違法性を基礎付ける一事情をいうものと解される。この点は、後に検討する。

##### イ 医薬品の有効性、危険性情報の収集、調査、検討義務を尽くさなかつた不作為の違法性

（ア）原告らは、昭和53年時点の厚生大臣の規制権限不行使の前提となる

具体的状況として、医薬品の有効性、危険性情報の収集、調査、検討義務を尽くさなかった不作為の違法性など、様々な主張をする。

(イ) 確かに、厚生大臣ないし厚生省当局は、前記厚生大臣の医薬品の安全性を確保し、不良医薬品による国民の生命、健康に対する侵害を防止するため、医薬品の有効性、危険性情報の収集、調査、検討義務を負うものと解される。

(ウ) 証拠（甲B他32, 105, 139ないし159, 161, 163ないし166, 168ないし196, 198ないし200, 証人有本）及び弁論の全趣旨によれば、以下の事実を認めることができる。

厚生省は、1960年代前半には、製薬業界団体からの情報収集、外国での医薬品規制措置情報の入手、中央薬事審議会に医薬品安全対策特別部会の設置（昭和38年）、WHOを通じた海外情報の収集など、医薬品の市販後安全対策のためのシステム作りを開始した。

1960年代後半には、中央薬事審議会の医薬品安全対策特別部会の下に副作用調査会を新たに設置し（昭和41年12月1日）、医薬品の副作用モニター制度を発足させ（昭和42年）、医薬品の製造承認等に関する基本方針を発出し（昭和42年9月）、WHO情報の受入体制整備、国立衛生試験所による情報収集など、医薬品の市販後安全対策に臨んだ。

1970年代に入ってからも、WHOによる各国政府情報交換の強化、WHOモニター情報の追加、スモン被害発生と医薬品安全対策強化、FDAを参考とした第1次再評価制度の開始、日本医薬情報センターからの情報入手など、医薬品安全対策の更なる強化に努めてきた。

また、厚生省は、昭和53年10月までには、国内、外国文献による情報収集にも力を入れており、例えば、FDAに関する情報を収集し、又は入手し得る状況にあった。そして、実際にも、WHO経由で入手し

た海外情報、FDAから入手した情報、その他の海外情報を収集、検討し、医薬品に対する規制措置を行った実例もあった。

ところが、フィブリノゲン製剤については、FDAで1977年（昭和52年）12月に製造承認が取り消されたところ、厚生省は、上記のような情報収集体制においてこの情報を知り、検討できる立場にあったにもかかわらず、その当時もその後においても、何らの対応をとることはなかった。

(エ) 上記認定によれば、厚生省は、海外情報を収集する手段があったにもかかわらず、上記FDAに関する貴重な情報を収集、検討しなかったものであり、医薬品の安全性を確保するという立場からは、ほど遠い、お粗末な面が認められ、その意識の欠如ぶりは非難されるべきである。

(オ) しかし、上記情報収集等をしなかったという厚生大臣の行為についての主張は、結局のところ、製造承認後、フィブリノゲン製剤の適応を先天性低フィブリノゲン血症だけに限定しなかった厚生大臣の規制権限不行使の違法性を基礎付ける一事情をいうものと解されるから、後に検討する。

#### ウ 製造承認後における厚生大臣の規制権限の不行使の違法性

(ウ)a 前記のとおり、厚生大臣は、医薬品の安全性確保の観点から、フィブリノゲン製剤について、FDAで製造承認が取り消されたとの情報を収集することが可能な立場にあったというべきである。そして、本件では、FDAがフィブリノゲン製剤の製造承認を取り消し、それ以後、米国では、同製剤が販売されていないという情報は重要である。

そこで、このような情報収集の結果、例えば、フィブリノゲン製剤の適応制限という規制権限の行使につながるかどうかを、これまでに認定した事実を前提に、以下、検討する。

b FDAがフィブリノゲン製剤の製造承認を取り消した直接の理由は

プール血漿利用におけるB型肝炎の感染危険性と、有効性の度合いが低いことであったことは前記認定のとおりである。

厚生大臣も、上記取消理由を前提に、前記認定のミドリ十字の場合と同様の調査、ミドリ十字に対する指導などを行うことが考えられるが、不活化処理の有無など、米国と我が国とでは違った事情もあること、当時の非A非B型肝炎の知見からみて、厚生大臣において、予後が重篤な非A非B型肝炎を感染させる点についての予見可能性があつたということはできないことなどは、ミドリ十字の過失において判断したのと同様である。

c 次に、FDAでフィブリノゲン製剤の有効性の度合いが低いことが指摘されてそれが取消理由の一つになっている以上、我が国におけるフィブリノゲン製剤の有効性も調査することになろうが、当時の状況下で、比較臨床試験による有効性の確認までは必要ではなかった可能性が高いことも、前記判断したとおりである。

d そうすると、我が国では、FDAの判断とは異なり、フィブリノゲン製剤の有効性があるとの判断が、いまだ維持されていた可能性も否定できない。

(イ)a 原告らは、遅くとも昭和53年にフィブリノゲン製剤について再評価指定を行っておれば、後天性低フィブリノゲン血症についての有用性が否定され、適応が限定されていたはずである旨主張するので、以下、検討する。

b 前記認定によれば、医療機関にもよるが、少なくとも、昭和53年ころまでの産科領域を中心する医療現場では、フィブリノゲン製剤は、後天性低フィブリノゲン血症に対して必要性、有用性ありとの前提で使用が続けられることが多く、フィブリノゲン製剤の効能、効果から後天性低フィブリノゲン血症を削除することについては、当時の医療

現場からの反対が強かつたものと予想できる。

また、当時、厳密な比較臨床試験が要求されておれば、第2次再評価手続の場合と同様、後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性が確認できないとの結果となった可能性が強いが、昭和53年当時の状況下で、比較臨床試験による確認までは必要ではなかつた可能性が高いことは、前記のとおりである。

(ウ) 以上によれば、仮にFDAのフィブリノゲン製剤の製造承認取消しや再評価指定の事情があったとしても、なお、後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の有効性、有用性が否定されたかどうかについては、明らかでない部分があり、当該適応が制限されたといい切ることはできない。

(エ) 前記のとおり、フィブリノゲン製剤は、昭和53年当時の医学的、薬学的知見の下では、後天性低フィブリノゲン血症に係る部分についても、なお有用性が否定されるものではないというべきであり、このことは、第1次再評価指定やFDAのフィブリノゲン製剤承認取消しの事情があったとしても、同様とみられる。

また、仮に何らかの点で有用性の評価に違いが生じ得たとしても、少なくとも、当時の医学的、薬学的知見を前提とし、厚生大臣の専門的、裁量的な判断の下では、種々の要素を総合考慮する場合、有効性を重視し、反面、危険性等については、なお疾患の重篤性や医薬品の有効性との比較において、許容の範囲内との判断をして、有用性を肯定するとしても、一応の合理性を有するものと評価できるというべきである。

さらに、前記のとおり、調査方法は不十分であったものの、その当時までに報告されていたフィブリノゲン製剤による肝炎発生症例数はわずか（しかも、昭和41年、昭和42年及び昭和44年の報告である。）であり、昭和53年時点で、厚生大臣に具体的に肝炎感染の危険性が高

いとの認識があったとはいえないし、厚生大臣の上記規制権限を直ちに行使しなければならないほどに切迫した状況にあったとまでは認めることができない。

(オ) そうすると、フィブリノゲン製剤の適応を先天性低フィブリノゲン血症に限定しなかった厚生大臣の規制権限不行使については、その時点における医学的、薬学的知見の下において、前記薬事法の目的及び厚生大臣に付与された権限の性質等に照らし、いまだ当該規制権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くとまでは認めることはできないから、その不行使は、副作用による被害を受けた者との関係において国家賠償法1条1項の適用上違法となるものということはできない。

### (3) 昭和60年8月当時（製造承認後）における規制権限不行使の違法性

ア 前記のとおり、ミドリ十字（被告会社ら）の不法行為責任を認めた関係で、昭和60年8月時点の厚生大臣の規制権限の不行使の違法性も問題となるので、検討する。

なお、本件訴訟の推移、当事者の主張内容等からすれば、被告国の防御を著しく困難ならしめるものとはいえないから、この点について判断することが弁論主義に反するものではないと解される。

イ 前記のとおり、昭和60年8月時点におけるフィブリノゲン製剤の有用性を認めず、ミドリ十字の不法行為責任を認める最も重要な考慮要素は、不活化方法の変更であったところ、その時点で、厚生大臣がミドリ十字の不活化方法の変更の事実をミドリ十字からの報告その他の方により知っていたと認めるに足りる証拠はないことからすれば、規制権限を行使すべきというほどに、肝炎感染の危険性についての認識があったというわけにはいかない。

ウ よって、フィブリノゲン製剤の適応を先天性低フィブリノゲン血症に限

定しなかった厚生大臣の規制権限不行使については、その時点における医学的、薬学的知見の下において、前記薬事法の目的及び厚生大臣に付与された権限の性質等に照らし、いまだ当該規制権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くとまでは認めることはできないから、その不行使は、副作用による被害を受けた者との関係において国家賠償法1条1項の適用上違法となるものということはできない。

### (4) 昭和62年4月当時（製造承認後）における非加熱製剤についての規制権限不行使の違法性

ア 前記認定のとおり、昭和62年4月当時、非加熱製剤には、後天性低フィブリノゲン血症についての有用性を認めることはできなかったものであるから、厚生大臣は、フィブリノゲン製剤の適応を有用性の認められる先天性低フィブリノゲン血症に限定すべきであった。

イ しかも、厚生大臣自身、再評価手続において、比較臨床試験により有効性を確認すべきであるとの立場を探っており、昭和62年4月の時点において、非加熱フィブリノゲン製剤については、後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性は確認されていなかったことを認識していた。

さらに、その当時、非A非B型肝炎の集団発生等の報告を受け、対応を迫られていた最中であり、肝炎感染の危険性が高い状況にあり、今後同種の肝炎感染事例発生の危険性が高いことを認識していたから、有効性、危険性の吟味について、より慎重に対応すべき時期であった。

ところが、厚生大臣は、非加熱フィブリノゲン製剤につき、その適応を先天性低フィブリノゲン血症に限定すべきであったにもかかわらず、適応を限定することなく、そのまま非加熱フィブリノゲン製剤の使用を継続させたものである。

そして、前記認定によれば、遅くとも昭和62年4月20日の加熱製剤製造承認申請時までには、上記規制権限を行使すべき状況にあり、厚生大

臣が、当時ミドリ十字が行った自主回収の方法によるだけでなく、直ちにミドリ十字に対して非加熱製剤の販売中止、回収、その他保健衛生上危害の発生又は拡大を防止するための応急の措置等を執るべきことを命ずることなどにより、加熱製剤の製造承認がなされた同月30日までには、それ以降のC型肝炎（非A非B型肝炎）感染被害の発生を防ぐことができたというべきである。

なお、被告国は、当時、非A非B型肝炎発生に対する早期の対応が必要であり、加熱処理が肝炎ウイルス不活化に有効であると考えられていたから、優先審査で製造承認を早めたのであって、問題はなかった旨の主張をする。

しかし、前記のとおり、非A非B型肝炎集団発生等により、フィブリノゲン製剤においては、不活化処理が不十分であれば、高率に非A非B型肝炎が発生する危険性があることがいわば実証されたのであるから、むしろ、安全性の審査が不十分なままに安易に加熱製剤の製造承認をし、広く市販されることになれば、更に非A非B型肝炎感染のおそれがあると考えるべきであり（実際にも、そのとおりになった。）、承認を早める必要性があったといつても、安全性確認のための必要な審査をおろそかにすることは許されず、被告国の主張は採用できない。

ウ そうすると、非加熱フィブリノゲン製剤の適応を先天性低フィブリノゲン血症に限定しなかった厚生大臣の規制権限不行使については、昭和62年4月時点では、その時点における医学的、薬学的知見の下において、前記薬事法の目的及び厚生大臣に付与された権限の性質等に照らし、もはや当該権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認めることができるのであるから、その不行使は、副作用による被害を受けた者の関係において国家賠償法1条1項の適用上違法となるものというべきである。

そして、このような不作為につき、厚生大臣の過失の存在を否定することはできない。

(5) 昭和62年4月当時における加熱フィブリノゲン製剤の製造承認の違法性  
ア 厚生大臣は、医薬品の製造承認を行うに際し、有用性の認められない医薬品を承認してはならない義務を負うことは、既に述べたとおりである。  
イ 加熱フィブリノゲン製剤の製造販売が承認された昭和62年4月の時点では、再評価手続において、非加熱フィブリノゲン製剤の有効性が確認できない状況にあったものであり、厚生大臣は、このことを当然認識していた。そして、加熱製剤の切替方針を記載した厚生省の担当者のメモの末尾に、「承認整理が出されるが再評価は続けること」、「FDAでアウトになっている。有効性に問題あり」との記載があること（甲B他234）からみても、厚生大臣がフィブリノゲン製剤の有効性に問題があることを認識していたことは、明らかである。

さらに、厚生大臣は、非加熱製剤と加熱製剤とでは、不活化の方法が異なるだけであるから、有効性については、再評価手続における非加熱製剤に有効性が確認できないとの検討内容が、そのまま加熱製剤にも当てはまること、その場合、危険性や副作用との比較考量をするまでもなく、有用性も認められないことを、当然認識していたといえる。

ウ しかも、厚生大臣は、その当時、非加熱製剤につき、非A非B型肝炎の集団発生等の報告を受け、対応を迫っていた最中であり、肝炎感染の危険性が高い状況にあり、今後同種の肝炎感染事例発生の危険性が高いことを認識していたものであり、加熱製剤についても、ミドリ十字において、十分な時間をかけた実験等を行っている状況になく、安全性が確認されたとはいえないことを認識していたか、認識し得たものである。また、厚生大臣は、製造承認前から、加熱製剤を承認する方針を打ち出しながら、同時に、将来における使用縮小の方向に持っていく方針であった（甲B

他23)ことからみても、加熱製剤が安全ではないことを認識していたことがうかがえる。

したがって、厚生大臣は、加熱製剤の製造承認に当たっては、肝炎感染の危険性のある医薬品から国民の健康を守り、安全性を確保することを最優先する立場から、上記問題点をより慎重に検討し、十分な安全性の確認を行うべきであった。しかも、ミドリ十字から提出された治験報告の中には、記載が非常に不十分、簡単なものが多く、個々の例において臨床所見、経過が余り詳しく述べられておらず、フィブリノゲンを始め諸検査がほとんど行われていなかったという問題があった（衣笠証人）のであるから、加熱製剤の製造承認の審査においても、これを当然問題視すべきであった。

エ ところが、厚生大臣は、より一層の慎重な調査、検討をするどころか、非加熱製剤を加熱製剤製造に切り替えさせるという方針を立て、あらかじめ申請及び承認時期を定めた上で、極めて短期間に、いわば結論ありきの製造承認を行ったものであるから、安全性確保に対する意識や配慮に著しく欠けていたといわなければならない。

オ そうすると、加熱製剤は、昭和62年4月当時における医学的、薬学的知見の下において、後天性低フィブリノゲン血症に対して有効性及び有用性が認められなかつたのであるから、その限りで、厚生大臣は、その製造を承認してはならなかつたというべきである。

そして、厚生大臣が後天性低フィブリノゲン血症を適応とする加熱製剤の製造承認をしなければ、その後、同製剤によるC型肝炎（非A非B型肝炎）感染被害が発生しなかつたことは明らかである。

ところが、加熱フィブリノゲン製剤の適応を先天性低フィブリノゲン血症に限定せず、有用性のない加熱製剤の製造承認をしたのであるから、このような厚生大臣の行為は、その職務上の法的義務に違反し、国家賠償法1条1項の適用上違法といるべきである。

そして、このような行為につき、厚生大臣の過失の存在を否定することはできない。

#### 4 フィブリノゲン製剤についての警告義務違反の有無

医薬品の安全性の確保及び副作用による被害の防止については、当該医薬品を製造、販売する者（本件では、ミドリ十字）が第一次的な義務を負うものであるところ、前記のとおり、結果として、フィブリノゲン製剤についての警告義務違反に関するミドリ十字（被告会社ら）の損害賠償責任を認めることはできないこと、しかも、昭和51年から昭和60年までに、調査が不十分という問題はあるものの、現実にミドリ十字に報告され、厚生大臣も認識し、又は認識可能であったフィブリノゲン製剤による肝炎発症例はわずか3例であったことからすれば、この点に関する厚生大臣の規制権限の不行使は、国家賠償法1条1項の適用上違法ということはできない。

また、原告らは、厚生大臣が遅くとも昭和53年までに、ミドリ十字に対し、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性を医師、医療機関等に緊急に伝達する緊急安全性情報の配布指示をしなかつた不作為の違法性など様々な主張をするが、上記肝炎感染報告等の実情からすれば、厚生大臣がフィブリノゲン製剤による肝炎感染の具体的危険性を認識していたとはいえず、かつ、その認識可能性があつたともいえないから、この点に関する厚生大臣の規制権限の不行使は、国家賠償法1条1項の適用上違法ということはできない。

#### 5 適応外使用について

被告国は、適応外使用による免責の主張をする。

しかし、前記違法内容から明らかないとおり、被告国において、有用性のないフィブリノゲン製剤を製造承認すべきではなく、あるいは、先天性低フィブリノゲン血症に適応限定の規制権限行使すべきであったのであり、このような措置が執られておれば、患者らの投与に供されることもなかつたのであるから、

そもそも適応外使用ということもなかったものである。

したがって、被告国の適応外使用による免責の主張は理由がない。

## 6 総論

以上検討したところによれば、昭和62年4月時点では、製造承認後における非加熱製剤の規制権限不行使、加熱製剤の製造承認行為については、厚生大臣の行為に違法性を認めることができ、その余の時点では、厚生大臣の行為に違法性を認めることはできない。

## 第9 因果関係（総論）

### 1 訴訟上の因果関係の立証の基本的考え方

「訴訟上の因果関係の立証は、一点の疑惑も許されない自然科学的証明ではなく、経験則に照らして全証拠を総合検討し、特定の事実が特定の結果発生を招來した関係を是認しうる高度の蓋然性を証明することであり、その判定は、通常人が疑を差し挟まない程度に真実性の確信を持ちうるものであることを必要とし、かつ、それで足りるものである。」（最高裁判所昭和50年10月24日第二小法廷判決・民集29巻9号1417頁）。

そして、この因果関係の高度の蓋然性自体は、法的な評価を伴うものであるから、原告らが具体的に主張立証すべき事実は、因果関係の高度の蓋然性を基礎付ける事実である。

原告らは、被告らの重大な過失による因果関係の推定、被告らの証明妨害による因果関係の推定、民法719条1項後段の類推適用、因果関係の割合的判断等様々な主張をする。

本件訴訟のような事案では、原告らが主張する趣旨は理解できるが、なお、現行法の解釈としては、採用できない。

### 2 因果関係の検討の対象となる原告

前記のとおり、本件で、ミドリ十字（被告会社ら）について過失が認められる時期は昭和60年8月時点であり、厚生大臣の行為について違法が認められ

る時期は昭和62年4月時点である。

したがって、上記各時点以降に、フィブリノゲン製剤（非加熱、加熱）の投与を受けた原告ら（原告番号1番ないし5番、8番、9番、12番、13番）について、フィブリノゲン製剤投与とC型肝炎感染との因果関係が問題になる。

### 3 フィブリノゲン製剤によるHCV感染の蓋然性

(1) 前記認定事実、弁論の全趣旨によれば、C型肝炎は、感染性を有するHCVが血液を介して体内に侵入し（HCVに曝露され）、肝細胞に吸着、侵入し肝細胞を宿主細胞として増殖することで発症すること、HCVに曝露されてもC型肝炎を発症しないこともあることが認められる。

(2) 前記第4のとおり、フィブリノゲン製剤には、乾燥加熱処理製剤では、すべてではないにしろかなり高い率のバイアルにおいて、感染性のあるHCVが感染に必要な量含まれていたことが推認され、また、紫外線照射処理及び抗HBsグロブリン添加処理併用製剤では、ほとんどすべてのバイアルにおいて、中和されないHCV（感染性が阻止されていないHCV）が、感染に必要な量残存していたことが推認されるから、上記不活化処理の実施されたフィブリノゲン製剤が投与された後、C型肝炎を発症した場合には、フィブリノゲン製剤によりHCVに曝露され、その結果、HCVに感染し、C型肝炎を発症したことが推認される。

### 4 C型肝炎の他の感染経路

(1) 前記第4のとおり、HCVの感染経路（曝露される経路）は、医療行為を介する感染とそれ以外に大別され、医療行為を介する感染としては、輸血、血液製剤の投与、汚染注射針の再利用、針刺し事故、血液透析、鍼治療、臓器移植などがあり、医療行為以外の感染経路としては、覚醒剤、麻薬などの回し打ち、刺青などがあるが、夫婦間感染、家族内感染の頻度は少なく、頻度は報告者によって異なるものの、せいぜい数%までとされていることが認められる。

後記のとおり、本件の原告らの中には、輸血及び血液製剤を投与された者並びに近親者にHCVキャリアがいる可能性のある者がいるところ、被告らは、輸血、近親者HCVキャリアからの感染以外の感染経路による感染の可能性もあったかのような主張をするが、後記のとおり、具体的にこれら以外の感染経路の存在をうかがわせるような事情の主張立証はなく、そのような事実を認めることもできないから、被告らの主張は、抽象的な可能性の指摘にとどまる。

したがって、これらの抽象的な可能性だけでは、フィブリノゲン製剤によりHCVに感染したとの推認を妨げるものではなく、本件では、輸血、近親者であるHCVキャリアからの感染が問題になるにすぎないというべきである。

(2) そこで、近親者にHCVキャリアがいる可能性のある者の同キャリアからの感染可能性について検討する。

上記のとおり、HCVでは家族内感染の頻度は少なく、せいぜい数%までとされていることからすれば、フィブリノゲン製剤投与時期とHCV感染成立時期がおよそ整合しなかったり、同キャリアと具体的に血液を介した接触があった等の事情がない限り、仮に近親者にHCVキャリアがいたとしても同キャリアからの感染の可能性は低いというべきである。

したがって、フィブリノゲン製剤の投与によりHCVに感染したとの推認を妨げるものではない（上記のような事情については、個別原告の箇所で検討する。）。

5 フィブリノゲン製剤と輸血（全血のほか新鮮凍結血漿、濃厚赤血球浮遊液等を含む。）が併用された場合

フィブリノゲン製剤の投与に加え、輸血及び血液製剤を投与された者（輸血併用事例）につき、フィブリノゲン製剤によりHCVに感染したと認められるかを検討する。

#### (1) フィブリノゲン製剤によるHCV感染の危険性の程度

前記のとおり、フィブリノゲン製剤には、乾燥加熱処理製剤では、すべてではないにしろかなり高い率のバイアルにおいて、感染性のあるHCVが感染に必要な量含まれていたことが推認され、また、紫外線照射処理及び抗HBsグロブリン添加処理併用製剤では、ほとんどすべてのバイアルにおいて、中和されないHCV（感染性が阻止されていないHCV）が、感染に必要な量残存していたことが推認される。

#### (2) 輸血によるHCV感染の危険性の程度

ア 前記前提事実、証拠（甲B医86、丙共B医343ないし345、380）及び弁論の全趣旨によれば、新鮮血、新鮮凍結血漿等によるHCV感染の危険性について、以下の事実が認められる。

輸血用の新鮮血、新鮮凍結血漿等がHCVキャリアから採取された場合、ほぼ100%，被投与者を感染させるに足る量の感染性を有するHCVが血中に含まれており、かつ、これら新鮮血、新鮮凍結血漿等は、不活化処理がなされていないから、その中に含まれていたHCVは不活化されることなく、したがって、HCVキャリアから採取された新鮮血、新鮮凍結血漿等のバッグを投与された患者は、ほぼ100%の確率で感染させるに足る量の感染性を有するHCVに曝露される。

輸血によるHCVに曝露する確率は、理論上は $\{1 - (1 - C)^X\}$ という計算式で表される（C：供血者中のHCVキャリア率、X：輸血単位数）。供血者中のHCVキャリア率の参考になる値としては、平成元年11月から平成2年7月までの全国日赤血液センターで検査した献血542万2635検体ではHCV抗体陽性率1.15%である。平成4年2月から平成7年1月までに広島県赤十字血液センターで検査した20歳から40歳までの献血者15万8048人ではHCV抗体陽性率平均1.58%であり、この調査結果のうち、1990年代に20～29歳の年齢階級

(1980年代には10～19歳)を除くと平均2.22%である。なお、第1世代HCV抗体検査は、精度が低く、HCVキャリアであるにもかかわらず陽性と判断されない者がいた。他方、HCV抗体検査で陽性との検査結果が出ても、抗体陽性は、現在の感染のみならず感染既往も示すことから、HCV抗体検査陽性者が直ちにHCVキャリアということにはならない。

仮に、上記計算式でHCV曝露率を計算するとして、供血者中のHCVキャリア率を1.15%とすると、1単位の輸血では1.15%，5単位の輸血では5.6%，10単位の輸血では10.9%，15単位の輸血では15.9%，供血者中のHCVのキャリア率を2.22%とすると、1単位の輸血では2.22%，5単位の輸血では10.6%，10単位の輸血では20.1%，15単位の輸血では28.6%となる。

片山透は、昭和63年、国立療養所東京病院における昭和46年以降5年ごとの輸血後B型肝炎、非A非B型肝炎の発生頻度と、厚生省輸血後肝炎研究班に所属する各医療機関の発症率を報告した。同報告によれば、最近の輸血後非A非B型肝炎の発症率は15～25%となると報告しているところ、HCVに曝露されても、発症しないか不顕性感染で捕捉されない症例があることから、非A非B型肝炎ウイルスへの曝露率は少なくとも非A非B型肝炎発症率程度となる。

また、輸血後肝炎の発症率は、輸血量が増加するのに比例して上昇する。イ 上記の認定事実によれば、新鮮血、新鮮凍結血漿等では、HCVキャリアから採取した輸血を投与された患者は、感染性のあるHCVに感染に必要な量ほぼ確実に曝露され、輸血単位量が増加するに比例してHCVに曝露される確率も上昇するところ、HCV抗体検査によるスクリーニングが実施される前、昭和63年ころの非A非B型肝炎発症率報告に基づく非A非B型肝炎ウイルスへの曝露率が少なくとも15～25%と考えられるこ

とからすると、新鮮血、新鮮凍結血漿等の輸血がされた患者では、輸血によりHCVに曝露される可能性は、併用輸血単位量に応じて相当程度あったというべきである。

(3) フィブリノゲン製剤と輸血によりHCVに重複して曝露した場合  
フィブリノゲン製剤と輸血が併用された後にC型肝炎を発症した患者が、HCVに曝露された経路としては、①フィブリノゲン製剤中にのみ感染性を有するHCVが含まれており、そのHCVに曝露された、②輸血にのみ感染性を有するHCVが含まれており、そのHCVに曝露された、③フィブリノゲン製剤中に感染性を有するHCVが含まれており、そのHCVに曝露されるとともに、輸血にも感染性を有するHCVが含まれており、そのHCVにも曝露された、という経路が想定される。

上記のとおり、フィブリノゲン製剤のうち、乾燥加熱処理製剤では、すべてではないにしろかなり高い率のバイアルにおいて、感染性のあるHCVが感染に必要な量含まれていたことが推認され、また、紫外線照射処理及び抗HBsグロブリン添加処理併用製剤では、ほとんどすべてのバイアルにおいて、中和されないHCV（感染性が阻止されていないHCV）が、感染に必要な量残存していたことが推認されるから、フィブリノゲン製剤と輸血を併用された患者では、①のフィブリノゲン製剤中にのみ感染性を有するHCVが含まれており、そのHCVに曝露されたか、③のフィブリノゲン製剤中に感染性を有するHCVが含まれており、そのHCVに曝露されるとともに、輸血にも感染性を有するHCVが含まれており、そのHCVにも曝露されたかの①③のいずれかの経路でHCVに曝露されたことが推認される。

上記(2)のとおり、新鮮血、新鮮凍結血漿等の輸血がされた患者では、輸血によりHCVに曝露される可能性は、輸血単位量に応じて相当程度あったことからすると、フィブリノゲン製剤と複数単位の輸血を併用された患者でも、上記①ではなく③の経路でHCVに曝露された可能性（HCVに重複して曝

露した可能性)は、併用輸血単位量に応じて相当程度あったというべきである。

そして、輸血を併用された個々の患者について考えるときに、その患者が①フィブリノゲン製剤のみによってHCVに曝露したのか、③フィブリノゲン製剤と輸血により重複してHCVに曝露したのか(いわゆる重複感染の可能性)のいずれであるかは厳密には確定し難い。

①の経路でHCVに曝露された場合には、仮に、フィブリノゲン製剤が投与されなければ、HCVに曝露されることはないから、C型肝炎に感染することもなく、フィブリノゲン製剤の投与とC型肝炎感染の間に因果関係が認められる。しかし、③の経路でHCVに曝露された場合には、単純に条件関係の公式(「あれなければこれなし」)を当てはめると、仮にフィブリノゲン製剤が投与されなかつたとしても、輸血に含まれるHCVに曝露されその結果としてC型肝炎に感染する蓋然性が高いから、フィブリノゲン製剤の投与によってC型肝炎に感染したという因果関係は認められないのではとの疑問も生じ得る。

しかしながら、輸血併用事例においても、a)フィブリノゲン製剤によりHCVに曝露し感染した場合と、b)輸血によってもHCVに曝露し感染した場合のいわゆる重複感染の可能性があり、仮にa)が立証されるのであれば、b)があろうとなかろうと、フィブリノゲン製剤投与とHCV感染との因果関係は肯定されることになる。その意味では、因果関係は、相互に排他的関係に立つものとはいえない。

そして、上記のとおり、紫外線照射処理及び抗HBsグロブリン添加処理併用製剤は、ほぼ100%近い確率で、乾燥加熱処理フィブリノゲン製剤は、高い確率で、被投与者に、感染性を有するHCVを感染に必要な量曝露させているのであるから、それ自体、HCV感染の起因度は高いというべきであり、因果関係が肯定される方向に働く(推認)ものである。

この場合、輸血併用により、輸血からのHCVの曝露があるからといって、直ちに上記推認が左右されるものではなく、むしろ、輸血からのHCVの曝露及びその曝露されたHCVによるC型肝炎感染しか想定し難いというような事情があつて初めて、上記推認が左右されるものというべきである。

したがって、フィブリノゲン製剤中に含まれる感染性を有するHCVに曝露され、かつ、輸血中に含まれる感染性を有するHCVにも曝露されたという重複曝露の事例であることだけをもって、因果関係が否定されるものではないというべきである。

#### 6 まとめ(個別原告におけるフィブリノゲン製剤投与とC型肝炎感染との因果関係判断の枠組み)

以上によれば、各原告らにおけるフィブリノゲン製剤投与とC型肝炎感染との因果関係を判断するについては、原告らに対し、紫外線照射処理及び抗HBsグロブリン添加処理併用フィブリノゲン製剤又は加熱乾燥処理フィブリノゲン製剤が投与された事実が認められれば、輸血の併用の有無にかかわらず、同製剤投与によるC型肝炎感染の可能性がかなり高く、因果関係は推認されるというべきであるが、具体的な因果関係の成否は、各原告らの個別の事情に応じて、個別具体的に判断することになる。

なお、原告らの中には、投与されたと主張するフィブリノゲン製剤に実施された不活化処理方法が特定されている原告と、不活化処理方法が明らかではない原告があるが、特に反証のない限り、不活化処理方法が明らかではない原告については、フィブリノゲン製剤が投与された時期において、ミドリ十字が採用していた不活化処理方法が実施されたものと推認すべきである。

#### 第10 損害(総論)

- 1 C型肝炎ウイルス(HCV)感染により生じる各病態について前記のとおり、HCVに感染することにより、無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌という各病態が生じ得るところ、それぞれの病態において、

同病態にあることにより現在生じている身体的障害（傷害）、将来において、より重度の身体的障害（傷害、死亡を含む。）が生じる蓋然性について、それぞれ検討する。

(1) C型肝炎ウイルス感染後の予後について

ア HCV感染により生じる各病態

イ 自然経過

前記認定のとおり、HCVに感染すると、急性肝炎として発症するものと、肝炎症状を呈さない状態（不顕性感染）にとどまるものとがある。

急性肝炎とは、肝炎ウイルスの初感染によって惹起される生体の免疫反応のため急激な肝細胞障害が起こり、全身倦怠、食思不振、肝腫大、黄疸などが認められる一群の疾患をいう。急性肝炎の典型的な臨床症状は、一定の潜伏期間後に、発熱、全身倦怠感などの感冒様症状を呈し、それに続いて、食欲不振、恶心、黄疸などの症状を呈する。一般に、C型肝炎の場合は、B型肝炎の場合に比べて初発症状がより軽い。C型肝炎においては、急性肝炎を発症したもの的一部（30～40%）は一過性感染として治癒、すなわち、HCVが血中から消失し、肝炎症状も消褪した状態となるが、血中のHCVが消失しない場合（HCVキャリアの状態。約60～70%という。丙共B医123）には、慢性肝炎に進展するものと、血中にHCVは存在するが肝機能は正常な、いわゆる無症候性キャリアの状態を呈するものとに分かれる。

また、不顕性感染者も、その一部は血中のHCVが自然消失するが、消失しない場合には無症候性キャリアとなる。この無症候性キャリアの中には、病理組織学的に見ても肝組織が正常な、いわゆる健康保因者も存在している一方で、軽度の慢性肝炎の所見を呈し、慢性肝炎予備群と呼ばれている者も多く存在していることが指摘されている。

急性肝炎又は無症候性キャリアから慢性肝炎に進展した場合には、自

然治癒する例は極めてまれであり、長期間慢性肝炎の状態にとどまるもの（その進行は緩慢であり、臨床症状を有することはまれか、ないことが多い。若年での感染例では進行速度が極めて遅い。）、及び、肝細胞の線維化が進行して肝硬変となるものがある。肝硬変に至ると肝硬変から肝癌を発症するものもみられる。

イ 進展率

HCV感染者のうち急性肝炎を発症するものがどの程度あるかは、不顕性感染者の実数を把握することができないので不明であるが、感染後の自然治癒率については、日赤血液センターにおける献血者集団の調査結果があり、HCV抗体陽性者のうち、感染既往例（HCVに感染した後にウイルスが排除された状態。一過性感染）が約30%，HCVキャリアが約70%であったと報告されている（丙共B医125・平成14年）。

この調査対象は献血者集団であるから、全員が肝炎の症状を呈していない集団であるが、そのうちの約30%は（おそらく感染の自覚も治療歴もなしに）HCV感染後にウイルスが血中から排除されており、約70%はキャリア（おそらく無症候性キャリア）であったというものである。

また、C型急性肝炎の典型例では、HCV感染後4～16週の潜伏期間を経て急性肝炎を発症し、このうち約30～40%は感染した年齢に関係なく自然にHCVが排除されて治癒する（一過性感染）が、残りの60～70%はHCVが排除されずにHCV持続感染者となるとする報告もある（丙共B医107・平成13年、丙共B医117・平成14年）。

C型急性肝炎の慢性化率は、これまでの報告では、70～80%（丙共B医126・平成14年）、70%程度（丙共B医127・平成13年）

年、丙共B医108・平成11年)、60~80% (丙共B医128・平成12年)、約80% (丙共B医129・平成13年)と報告されている。

C型慢性肝炎患者の約80%は、健康診断や人間ドック、献血時又は他の疾患での検査などの機会に偶然発見されるといわれており(丙共B医130・平成11年)、自覚所見、他覚所見が軽度で経過することが多く、臨床症状も軽微で(丙共B医123・平成13年)、穏やかな病態を示し、進行は緩徐である(丙共B医127・平成13年)。

また、C型慢性肝炎は、徐々に進展する群と非進展群とがあり、これまでの臨床データから、進展群と非進展群はほぼ同程度存在すると推定されている(丙共B医123・平成13年)。

肝硬変や肝癌への進展率については、長期 prospective に経過観察したいいくつかの報告がある。

抗Dグロブリン(出産直後の産婦に投与される血漿分画製剤)を介してHCVに感染した比較的均質な集団である376名の若い女性の予後を検討した成績では、感染後17年目の肝組織所見ではほとんどの症例で肝炎の所見が認められ、約半数の症例に肝の線維化がみられたもの、肝硬変の所見がみられたのは2%にすぎなかったとされている。

同様に、HCVで汚染された抗Dグロブリンで感染した152名の女性で、15年の経過で活動性肝炎又は肝硬変の所見が得られたのは1名のみであったという報告もある。

これらの報告は、HCV感染者を全体でとらえた場合、最初の20年で重症の肝病変を合併する症例は低率であることを示すもの(丙共B医126・平成14年)である。もっとも、上記抗Dグロブリンを介してHCVに感染した集団に関する2報告では、いずれも、観察対象であるHCVに感染した集団は、感染時に若年であった女性であることから、

集団全体の傾向として、男性感染者、高齢時の感染者と比較してより進行が緩慢である可能性があることを考慮する必要がある。

HCVに感染した患者の長期予後を検討した複数の prospective studyの報告では、7.6~25年の経過で肝硬変になる確率は0~1.3%と、低率であるとの報告がある。prospective studyが行なわれるようになって、retrospective studyで報告されたようにHCVに感染した者が高率に肝硬変、肝癌へ進展するものではなく、HCVに感染しても肝機能が長期間正常な患者も多く認められることが報告されたようになったが(丙共B医131・平成13年)、prospective studyの中には、観察期間が短いため、観察期間以後の予後については必ずしも明らかではないものも存する。

この点、原告らは、prospective studyとretrospective studyについて、我が国では、諸外国に比較して観察対象者は症状が軽微な者も十分に捕捉されており病院受診者を対象とすることにより予後が重篤な者に偏るバイアスは存在しないこと、我が国のretrospective studyはprospective studyの要素も加味され純粹な意味でのretrospective studyではないこと、病状の進展期間の長いC型肝炎においては、prospective studyでは観察期間中に研究者の研究寿命が尽きてしまうことなどから、C型肝炎について、prospective studyという手法をいたずらに強調することは妥当ではないと主張する。

しかしながら、観察対象者のうち、HCVに不顕性感染後無症候性キャリア化したような患者は、肝機能異常が現れるなどしなければそれまで観察対象から漏れる可能性がある。また、我が国のretrospective studyにprospective studyの要素が加味されていても、選択バイアスを小さくすることはできてもなくすことができるわけではない。研究者の研究寿命が尽きる可能性についても、個人ではなくグループで研究するこ

とで回避できる可能性もあるし、研究寿命が尽きる前に現にまとめられた研究についてその価値を減殺するものではない。

したがって、prospective studyが存在する場合には、どの時点からprospectiveな研究であるかにもよるが、制度設計上は、選択バイアスがかからないか、retrospective studyに比べ選択バイアスは小さいのであるから、他のバイアスの有無、データの正確性の有無等その内容を吟味の上、これを基礎にHCV感染者の予後を推認することの合理性は否定されるものではない。

さらに、原告らは、一部のprospective studyの結果（Walshの報告等）について、研究調査の対象となった集団が、若年感染かつ女性であり、最も進展が遅いと考えられる集団であるから、このような研究により得られた結果については、全C型肝炎の患者の予後に当てはめることはできない旨主張する。

確かに、証拠（丙共B医137, 213, 298）によれば、感染年齢が40歳未満の女性は、男性患者や感染年齢が高い患者に比べて肝線維化が緩徐であることが認められるから、上記報告は、老若男女すべてのC型肝炎患者にそのまま妥当するデータであるとはいえないことは原告ら主張のとおりであるが、老若男女における進行率の差を念頭に置いた上で、他の集団ないし他の集団を含めた集団における予後を推認する一資料にはなし得るというべきである。

#### イ マルコフモデルによるシミュレーションについて

前記のとおり、C型肝炎感染後の自然経過については、マルコフの数理モデルによるシミュレーションが存在するところ、上記シミュレーションは、献血によってHCVに持続感染していることが明らかになった患者のものであり、また、比較の対象となった持続感染者も同様であることから、病院受診者をのみを対象とすることによるバイアスはかかるないといえ

る。また、153例の患者の自然経過との比較を行い統計的な有意差が認められなかったということであるから、無症候性キャリア及び慢性肝炎患者の自然経過における予後を予測するものとしては信頼できるといえる。もっとも、我が国のC型肝炎患者において、診察、治療を全く受けないで肝癌まで至るということは通常は考え難いところ、前記のとおり、C型肝炎に対する治療は、抗ウイルス療法、対症療法含め、いずれの段階における治療であってもC型肝炎患者の自然経過に多かれ少なかれ影響を及ぼすから、自然経過のシミュレーションは予後の参考にはなるとはい、C型肝炎患者がそのとおりの予後をたどるとすることはできない。

#### (2) 無症候性キャリア自体の病態と予後について

##### ア 無症候性キャリア自体の病態について

無症候性キャリアとは、血中にHCV RNAが存在するが、血清トランジアミナーゼ（AST, ALT）が1年以上（6か月ないし1年以上とするものもある。）継続的に正常値（基準値）を示しており、肝組織についても、線維化が進行しているものがわずかながら存在するが、90%程度は肝組織正常か、炎症や線維化のごく軽度の慢性肝炎である。

慢性肝炎に至っても、自覚症状に乏しく、臨床症状は、通常、無症状ないし軽微であるから、大部分が肝組織正常かごく軽度の慢性肝炎とされる無症候性キャリアにおいても自覚症状、臨床症状とも乏しい。

無症候性キャリアの10年内外の経過観察では、臨床的に肝硬変に進展した例や発癌例はほとんどなく、無症候性キャリアの時期から治療を行う必要や、仕事や生活の制限等をする必要はないとされている。

##### イ 無症候性キャリアの予後

無症候性キャリアの予後については、無症候性キャリアについて行われた肝生検及び肝機能検査による追跡調査により、長期間の観察期間中には大部分は肝組織の病変は軽度であり、より重症な肝障害への進行は非常に

ゆっくりであるか、進行がないことが示されているが、これらの報告は、長期間とはいっても、5～10年内外と観察期間が限られていること、また、観察対象患者に一定の傾向があることから、無症候性キャリアの予後を推認させる一つの資料になるが、その結論をすべてのHCV無症候性キャリアに直ちに当てはめるには慎重を要するというべきであり、上記のマルコフモデルによるシミュレーションの結果も踏まえるならば、報告されている観察期間を超える長期については、軽度の肝組織の病変を維持し続けるかは必ずしも明らかではない。

### (3) 慢性肝炎の自体の病態と予後について

#### ア 慢性肝炎自体の病態について

C型慢性肝炎は、自覚症状に乏しく、臨床症状は、通常、無症状ないし軽微であるが、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、腹部不快感などの非特異的症状を訴えることがある。このような愁訴は、肝機能異常が軽度でもなされることがあり、慢性肝疾患有することによる将来の不安等の心理的負担による心因反応と考えられる。

慢性肝炎では、基本的には安静療法、運動制限、高蛋白食、高カロリー食、高ビタミン食などの生活指導や食事療法は、厳しい生活制限や過剰な薬物投与が、患者のQOLを不当に低下させる可能性もあり不要であるが、過度の飲酒や激しい運動を避ける必要がある。

#### イ 慢性肝炎の予後について

肝障害を契機に発見されたC型慢性肝疾患のretrospective studyの結果からは、33%は20年以内に肝硬変となるが、31%は50年を経過しても肝硬変に進展しないと予測されると報告がされている。他方、いくつかのprospectiveなcohort研究の結果からは、61～135例の非A非B型肝炎又はC型肝炎例を、7.6～16年間観察したところでは、慢性肝炎となった症例では8～22%が肝硬変に進行し、0～1%が肝癌を合

併したと報告されている。当初は、retrospective studyによる報告が中心であり、それらの報告では、HCV感染者が高率に肝硬変、肝癌に進展することが示唆されたが、次第にprospective studyが行われその結果が報告されることによって、prospective studyでは、retrospective studyで報告されたほどHCVに感染した者が高率に肝硬変、肝癌へ進展することはなく、HCVに感染しても肝機能が長期間正常な患者が多く認められることが示された。

### (4) 肝硬変の自体の病態とその予後について

#### ア 肝硬変自体の病態

肝硬変は、種々の原因によって生じた肝障害が治癒せず、慢性の経過をたどって進行した終末像であり、臨床的には、肝硬変は代償性（代償期）肝硬変と非代償性（非代償期）肝硬変とに分けられる。代償性肝硬変では、肝機能の悪化に伴って全身倦怠感、易疲労感、食欲減退等の全身症状が出現し、非代償性肝硬変では、黄疸、腹水、浮腫、肝性脳症、消化管出血などの、肝機能低下と門脈圧亢進に基づく症状が一つ以上出現する。

#### イ 肝硬変の予後

肝硬変は、自然経過では、年率7%程度で肝癌を合併し、肝癌を合併しない場合は、肝不全、肝腎症候群、肝性昏睡、食道・胃静脈瘤破裂による出血により死に至る。

もっとも、肝硬変に対するIFN療法も試みられており、IFNの効果に応じて、線維化の改善、発癌率の低下がみられる。

### (5) 肝癌の現在の病態とその予後について

肝癌を発症すると、その発育により肝不全を引き起こしたり、腫瘍の破裂により大出血を引き起こしたり、腹水や食道・胃静脈瘤破裂を引き起こしたりする。肝癌は、多中心性であり、一つの腫瘍を摘出しても、肝臓の他の場所から癌が再度発生する可能性が高く、肝癌の再発率は、5年で約80%で

ある。肝癌の、平成5年診断患者における5年相対生存率は14%程度である。肝癌の肝切除術症例の5年生存率は52.3%，10年生存率は27.3%程度であり、肝切除術が実施できないほど進行した症例では更に生存率は低い。もっとも、肝癌の治療法は進展していることから、生存率は年々向上している。

#### (6) C型肝炎に対する治療が予後に及ぼす影響

無症候性キャリアの時期から治療を行う必要や、仕事や生活の制限等をする必要はないとされていることから、慢性肝炎以降の病態に対する治療の効果が問題となるところ、IFN・Rib併用療法及びPeg IFN・Rib併用療法の保険適用が認められ、これらは従来IFN療法治療抵抗性とされてきたウイルス型1b高ウイルス量の患者に対しても従前より有意に著効率が向上しており、慢性肝炎から肝硬変、肝癌への進展率を改善するものである。

ただし、IFN療法は、保険適用になったとはいえ、その実施には医学的な適応上の制約のみならず時間的、経済的な制約があり、かつ、感冒様症状やその他まれではあるが重篤な副作用の発生により、そもそも同治療を受けられない患者、治療を開始したが中止に至り治療を完遂できない患者がいることに留意する必要がある。

また、強ミノやウルソなどの肝庇護療法であっても、比較臨床試験により、ALTやγ-GTPを低下させる効果があることが認められているから、少なくとも、これらの投与は、自然経過には影響を及ぼすものというべきである。

#### (7) まとめ

以上によれば、無症候性キャリア及び慢性肝炎については、その状態にどまる限りは、それ自体により生じる身体症状は、無症状であったり非特異的で生命を脅かすような症状とはいえない。他方、肝硬変については、IF

N療法による発癌率の低下等により以前に比べればその生命予後が改善されているが、非代償期肝硬変が呈する症状の重篤性にかんがみれば、いまだ重篤な疾患というべきであり、さらに、肝癌については、その治療法の進展により生存率は年々向上してはいるものの、いまだ5年生存率、10年生存率の低い致死的な疾患というべきである。

そして、無症候性キャリア及び慢性肝炎からの肝硬変、肝癌への進展率については、現実の患者を対象としたretrospective study及びprospective study並びに数理モデルによるシミュレーションのいずれも正確な進展率を特定するには十分なデータであるとはいえないが、制度設計上はprospective studyがバイアスを排除する点ではretrospective studyに比べて優れており、また、シミュレーションでは治療による修正が反映されないことからすると、prospective studyをベースに予後を検討すべきである。もっとも、prospective studyにおいても観察期間や観察対象が限られていることからすると、それらを超えた期間や対象についての進展率については不明であるといわざるを得ないが、少なくとも、従来retrospective studyで得られていたほど進行率が高いとの結論は修正されるべきであり、さらに、現在及び今後のIFN療法を中心とするC型肝炎の治療の進歩により、進行率は全体として抑制される方向に進むと推認される。

よって、C型肝炎感染後の各病態、特に無症候性キャリア、慢性肝炎の身体的障害は、同状態にとどまる限りはそれほど重篤なものではなく、また、予後についても、不明な部分が多いが、統計的には、肝硬変、肝癌へ短期間で移行することなく、またその移行率が著しく高いということもできない。

#### 2 C型肝炎ウイルス持続感染者（HCVキャリア）であることにより生じる損害

前記認定事実、後掲証拠（原告らの各論における証拠）及び弁論の全趣旨によれば、上記C型肝炎感染後の各病態ごとの身体的障害に加え、HCVの持続

感染により、主として、以下のような損害が生じることが認められる。

(1) 精神的損害（C型肝炎が慢性かつ進行性の疾患であることによる強い不安感）

HCVに感染すると、一部の患者では一過性感染として血中からHCVが消褪した状態となるが、血中からHCVが消失しない場合には、慢性肝炎ないし無症候性キャリアの状態を呈する。そして、無症候性キャリアから進展した場合を含め慢性肝炎の状態に至ると、自然治癒する例は極めてまれとなり、IFN療法により、著効が得られHCVが排除されない限り、生涯HCVキャリアの状態が続くことになる。

前記のとおり、無症候性キャリア、慢性肝炎から、肝硬変、肝癌に進展する率は、総じてみると必ずしも高率とまでは認め難いが、他方で、調査研究期間の限界などから確実な進展率は必ずしも明らかではないこと、無症候性キャリアから慢性肝炎、肝硬変、肝癌へ病態が進展する患者が一部には確実に存在していることからすると、現に無症候性キャリアの状態及び慢性肝炎の状態にある患者においては、HCVが排除されない限り、自分が進展群に入らないとの確実な保証はなく、いつ自己の病状が進行し肝硬変、肝癌まで至るかもしれないという不安に常につきまとわれることになる。

C型慢性肝炎では、肝障害が進行していなければ本来的には自覚症状に乏しく、臨床症状は、通常、無症状ないし軽微であるが、慢性肝疾患有することによる将来の不安等の心理的負担による心因反応により、肝障害が軽度でも、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、腹部不快感などの非特異的症状を訴えることがある。したがって、患者は、精神的に相当強いプレッシャーを受けていることがうかがわれる。

この点、被告らは、無症候性キャリアから慢性肝炎、肝硬変及び肝細胞癌への進展率並びに慢性肝炎から肝硬変及び肝癌への進展率は高くないこと、また、IFN療法の進歩により難治性例でもより著効（ウイルス排除）が得

られる率が向上していること、仮にウイルス排除まで得られなくてもALTの正常化が得られるなどすれば、発癌率を有意に低下させることができる旨主張する。

しかし、肝硬変、肝癌への進展率が高くないとしても、原告らが被る精神的負担が大きいことは上記のとおりであり、また、IFN療法の進歩による治療効果の向上が患者の精神的負担を軽減する一要素にはなるが、経済的、時間的制約をクリアして現にIFN療法を受けることが完遂でき、かつ、著効を得ることができなければ、そうした治療法が存在するというだけでは患者の精神的負担を取り除くことはできない。したがって、被告らの主張によっても、HCVキャリアの精神的負担の大きさを特段軽減するものではない。

(2) 経済的損害

ア 治療費等の支出

(ア) 既支出の費用等

C型肝炎に感染したことにより、治療費、雑費、付添看護費、通院交通費等の支出を要する。

HCV感染で急性肝炎を発症した場合には、急性肝炎治療のための入院治療費、雑費、付添看護費等の支出が必要となる。

HCVに持続感染後は、継続的に通院して肝庇護療法や各種検査を受ける必要がある。

さらに、IFN治療では、2週間程度の入院期間の後、約6か月以上にわたって隔日での通院治療を必要とし、100万円以上の支出を要することもある。

なお、IFN治療は、少なくとも、健康保険の適用が限定されていた当時は、資力の十分ではない患者にとっては、医学適応があったとしても、当然に受けられる治療とはいえなかつた。

(イ) 今後要する費用等

肝硬変、肝癌に進行しなくとも、IFN療法によりウイルスが排除されない限り、継続的に通院して肝庇護療法や各種検査を受ける必要がある。また、新たにIFN治療を受ける場合には、第一選択と考えられる選択肢としては、保険適用となったIFN・Rib併用療法、Peg IFN・Rib併用療法があるが、いずれも48週間投与で、70万円程度の自己負担を要する。

肝硬変、肝細胞癌に進行すると、外科手術を含めこれらに対する治療が必要となり、さらに、病状が進行して日常生活に支障を来すようになると家族又はヘルパーによる介護が必要となる。

#### イ 就労制限による得べかりし利益

無症候性キャリア及び慢性肝炎患者に対しては、医師における療養指導としては、基本的には安静療法、運動制限、高蛋白食、高カロリー食、高ビタミン食などの生活指導や食事療法は、厳しい生活制限や過剰な薬物投与が、患者のQOLを不適に低下させる可能性もあり不要であるが、過度の飲酒や激しい運動は避けさせる必要があるとされている。患者は、慢性肝疾患有することによる将来の不安等の心理的負担による心因反応により、肝障害が軽度でも、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、腹部不快感などの非特異的症状を訴えることがあるから、こうした症状により、労働の内容や労働時間が制限されることがある。

また、IFN療法を実施する場合には、従来型のIFNでは、通常の場合、IFN- $\alpha$ では、2~4週間毎日投与、その後は週3回の投与で、合計20~24週間の治療であり、IFN- $\beta$ では、毎日投与で6~8週間の治療であり、Peg IFNでは、血中半減期の延長により従来型のIFNに比べ投与回数が減少したといえ、やはり定期的な投与を要し、合計48週間の治療とされているから、その間、労務に差し支えが生じる。また、IFN治療は、通常、感冒様症状や白血球、血小板減少を伴うため、

一応対応策はあるとはいえるが、純粹に治療に要する時間外であっても上記症状により労務に支障が生じ得る。肝庇護療法も、通常、ALTの値が改善されるまで連日静脈内投与し、ALTの値が改善されれば週に2~3回投与に漸減して中止することとされているから、やはりその治療に要する時間労務に差し支えが生じる。こうした治療に要する時間的、肉体的負担により、職種や労働の内容、労働時間等が制限されることがある。

さらに、HCVが感染症であることから、仕事の内容上、出血の可能性があったり、第三者との密接な接触が予想されるような職種については、感染の可能性を慮ってC型肝炎患者が自ら就職を差し控えたり辞職したり、あるいは、雇用主側が辞職を勧告するなどして、就労が制限されることがある。

このようにHCVに持続感染していることにより、職種、仕事内容、労働時間等が制限され、これによりHCVに感染していなければ得られていた収入が得られない経済的損害を被るとともに、自らの希望する職種に就けないこと等による精神的苦痛も被る。

#### (3) 社会的損害

C型肝炎は感染症であることから、C型肝炎感染者自ら、近親者及び第三者への感染の可能性を慮って、抑制的な行動を取りがちとなる。家庭内においては、家族内感染の頻度は高くないといえ、万一家族内感染が生じることを避けるために、血液を介した接触を避ける努力を生活の多方面にわたってし続けるという負担を負い、家族の者においても、家庭内にHCVキャリアがいることにより有形無形の負担を負うものと推察される。

また、社会生活でも、一般人のHCVに対する正確な知識が必ずしも十分とは限らないこともあって、第三者から、感染の危険性を過大に警戒され疎外感を感じさせられたり、職業生活等で不利益な扱いをされることがあり、現にそのような扱いを受けないまでも、HCVキャリアにおいて、そのよう

な扱いを受けることを恐れ、HCVキャリアであることをできるだけ秘匿すべく第三者との接触について自ら抑制的に行動しがちとなる。

### 3 包括一律請求の可否

#### (1) 包括請求の可否

不法行為における損害額の算定は、実務では一般的に個別の損害項目ごとに積み上げていく手法により行われているところ、このような個別損害項目積み上げ方式で算定することは、当事者の損害の発生とその数額の主張立証を容易にし、また、合理的な算定を容易にすることから、合理的なものとして、基本に据えられるべきである。

しかし、このような算定方法が唯一絶対であるとは解されず、例外として、このような方式で算定することにより、かえって損害の評価、算定が困難となる場合には、事案に応じた損害の算定方式が許されないものとまでいう必要はない。

そして、HCV持続感染者においては、前記2のとおり、多岐にわたる損害を被るものであり、そのうちには、細分化した損害項目に分割し難いもの、また、細分化した損害項目ごとの金額の主張立証が困難なものが含まれている。その上、前記1のとおり、C型肝炎は慢性かつ進行性の疾患であることから、各病態ごとの現在の状態に基づく損害のみならず、今後生じ得る状態に基づく損害も損害額の評価に含める必要があるが、これもまた細分化した損害項目ごとの金額の主張立証をより困難とする特殊な事情がある。

したがって、本件訴訟は、個別損害項目積み上げ方式を困難とする特殊な事情があるものと認められる。

しかも、原告らの損害賠償請求は、損害についての主張の表現はともかく、個別の財産的損害の賠償請求を含まず、基本的には、財産的損害の要素を加味して、損害の総体を慰謝料として評価することを求める請求であり、原告らにおいて、将来別訴を提起してその余の損害（例えば、将来肝硬変、肝癌

に移行して死亡したとした場合、死亡による損害など）を被告方に請求する意思がないものとも理解されることから、その限りで、許されるものというべきである。

#### (2) 一律請求の可否

不法行為における損害は、不法行為がなかった場合の利益状態と不法行為がなされたために現在生じている現実の利益状態との差額であり、この差額は各被害者の個別事情ごとに異なる（損害の個別性）から、原則として、損害は各個別原告ごとに主張立証の上に算定されるべきである。

もっとも、C型肝炎感染により生じる損害ないし持続感染による各病態ごとに生じる損害は、例えは、精神的損害を生じさせる原因（将来への不安感、感染症に対する偏見等）や実施される治療内容等共通する要素を有していることからすれば、現在のC型肝炎の病態の進行状態を基準に、被害内容をある程度類型化することは可能であり、その上で、被害者側に控え目な類型的損害算定の方式によることにすれば、加害者側においても、類型化された損害の評価についてある程度の防御も可能であり、不当に不利益を課すことにはならないというべきである。しかも、原告らが類型的に一律の請求をすること自体は、請求額の上限を画する以上の意味ではなく、裁判所を拘束するものではない。

当裁判所は、以下において、C型肝炎の病態（無症候性キャリア、慢性肝炎）ごとに通常生ずる類型的損害額を基礎としつつも、各原告ごとの個別事情を加味して増減額の調整の必要性を考慮し、最終的に具体的な損害額を算定することとする。したがって、原告らが主張する意味での一律請求として損害を算定するものではなく、最終的には、各原告ごとの個別損害を算定したことになるものである。

### 4 類型的損害額（基礎的損害額）

#### (1) 無症候性キャリア患者

前記1認定の無症候性キャリアの現在の病態と予後及び前記2認定のHCVキャリアであることにより被る被害その他本件口頭弁論に現れた一切の事情を総合考慮すれば、フィブリノゲン製剤によりHCVに感染し現在無症候性キャリアの状態にある原告に生じた損害は、原則として、1200万円と算定するのが相当である。

(2) 慢性肝炎患者

前記1認定の慢性肝炎の現在の病態と予後及び前記2認定のHCVキャリアであることにより被る被害その他本件口頭弁論に現れた一切の事情を総合考慮すれば、フィブリノゲン製剤によりHCVに感染し現在慢性肝炎の状態にある原告に生じた損害は、原則として、3000万円と算定するのが相当である。