

3) 第Ⅸ因子複合体製剤に関する企業の問題点

i) 昨年度の検証結果の確認

昨年度の検証から抽出された第Ⅸ因子複合体製剤の問題点を、旧ミドリ十字社のクリスマシンおよび日本製薬のPPSB-ニチャクについて、それぞれ整理する。

旧ミドリ十字社のクリスマシンについては、売血由来の危険性の高い原料血漿を使用した問題や、ウイルス不活化処理が実施されていなかった問題、および製造工程において50人以上の血漿を原料血漿としていた問題が抽出された。開発・製造段階の問題点が、原料血漿の危険性などによることが同社のフィブリノゲン製剤と似ていると指摘できる。

一方、日本製薬のPPSB-ニチャクについては、売血由来の危険性の高い原料血漿を使用した問題や、ウイルス不活化処理が実施されていなかった問題に加え、製造承認後にプールサイズを拡大した問題が抽出された。特にプールサイズについては、1971(S46)年に提出した製造承認申請書で、安全性を加味して3人以下の血漿を合わせて原血漿とするとしていたにもかかわらず、製造承認後の1973(S48)年にプールサイズを50人以上合わせたものとする一部変更承認申請が提出されており、安全性の面で問題があったと指摘した。

ii) 今年度の検証結果

第Ⅸ因子複合体製剤について、既存の文献資料から得られるもの以外の情報を求め、2009(H21)年10月13日付で田辺三菱製薬(旧ミドリ十字社)および日本製薬に文書で質問を行った。同質問に対し、田辺三菱製薬からは同年11月13日付で、日本製薬からは同年11月12日付で回答を得た。また、各企業の担当者と口頭で質疑応答を行う機会を、田辺三菱製薬については同年12月1日、日本製薬については2010(H22)年1月26日に、それぞれ設けた。

以下、文書および口頭による質疑によって新規で得られた主要な回答内容を整理する。なお、全体の質問項目とそれに対応する回答内容の一覧は、別途章末に整理する。

① 承認時の問題について

田辺三菱製薬は、コーナインの当初の承認申請に際し、「血液凝固第Ⅸ因子先天性欠乏症(血友病B)及び凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅹ因子の先天性欠乏症並びにそれら因子の後天性欠乏から来るほかの出血性疾患の治療」との適応を申請したと回答している。ただし、訴訟において厚労省から証拠提出されたコーナインの申請書にはその版はなく、上記適応名で申請がなされたかは確認できていない。また、その点を措くとしても、審査自体は、「血液凝固第Ⅸ因子先天性欠乏症(血友病B)」という適応名に対して行われている。一方、PPSB-ニチャクについては、「血友病B患者に対して注射し、血漿中の第Ⅸ因子を補い、血友病性出血を止血する」との適応名で承認申請を行っている。したがって、旧ミドリ十字社・日本製薬共に、当初は、先天性の血液凝固第Ⅸ因子欠乏症、すなわち血友病Bのみを適応とする承認申請を行っていたことは明らかである。治験資料も、血友病Bの症例のもののみとなっている。

しかしその後、中央薬事審議会の調査会で審議される中で、「先天性」をはずした「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」との適応名に差し換えられ、同名で承認がなされた。「先天性」の語をはずして「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」に差し換えた経過について、企業は今回の質問に対し、2社ともに、厚生省の

指示であると回答している。

また、日本製薬は、治験資料の追加提出に関する質問に対し、「当社は血友病 B 以外の疾患を適応に考えていなかったと思われまますので、血友病 B 以外の疾患の臨床試験は実施しておらず、その追加提出も求められなかったことから、提出しなかったものと考えられます」と回答している。治験資料の追加等は一切なく、適応名だけの変更、しかも「先天性」の文字をはずしたというだけで、これをもって後天性疾患や、第Ⅱ，第Ⅷ，第Ⅸ因子欠乏を伴う新生児出血症や肝疾患にまで適応が拡大されたというのは疑問である。

また、このように明確な根拠もなく、あやふやな手続で適応を拡大して承認したかのような外形を作ってしまったことが、その後の不適切な使用につながった可能性があり、問題視すべきである。薬害 C 型肝炎訴訟の名古屋地裁判決では、血液凝固第Ⅸ因子製剤についての責任論の中で、血液凝固第Ⅸ因子欠乏症の治療以外の止血を目的としたケースや、重篤な出血を伴うなど治療上不可欠の場合に該当しないケースにも投与されたことを指摘し、適応でない患者にも製剤が広く投与されて被害を拡大させた点で企業の責任を追及したが、この根本の原因は、上記のようなあやふやな適応拡大の手続・承認にあったと言える。

そもそも、治験を行っていないにもかかわらず、単に「先天性」の語の有無だけで後天性疾患等に対しても適応があるかどうかを判断することは不可能である。加熱製剤であるクリスマシン-HT 及び PPSB-HT「ニチャク」の承認当初の適応名は、いずれも「血液凝固第Ⅸ因子欠乏患者の出血傾向の抑制」であり、「先天性」の語は付されておらず、血友病 B のみと限定もされていない。しかし、これに後天性疾患等が含まれるかという点について、田辺三菱製薬は「含まれていた」と認識している（三菱ウェルファーマ（株）「HIV 事件に関する最終報告書」88 頁以下）一方で、日本製薬は「先天性の血友病 B が適応症である」と研究班の質問に対して回答している。このように、治験も行わずに不明瞭な適応拡大の手続・承認を行ったことで、同じ適応名でありながら 2 社の認識が異なるという状況が生じたのであり、その後の被害が拡大した可能性は問題視すべきである。

この点については、このような手続で承認した厚生省の責任は重大である。一方、企業も、厚生省に言われたからと、治験もせずに申請書を差し換え、企業独自に有効性や安全性を確認していない疾患について適応を取得して製造・販売を行った企業の責任も重く、製薬企業の倫理として許されることだったのかについて反省の必要があると考えられる。

② PPSB-ニチャクの製造工程におけるプールサイズについて

日本製薬が製造承認を得た PPSB-ニチャクの開発・製造段階の問題点として、製造承認後にプールサイズを「3 人分以下」から「50 人以上」へと拡大する一部変更承認申請を行ったことが、昨年度の検証にて指摘された。今年度、これについて、実際の製造段階におけるプールサイズを尋ねたところ、約 2,000 人分の血漿を用いていたことが、文書による回答で明らかになった。

実際の工程で、申請した 50 人分をはるかに超える 2,000 人分という規模で製造を行っており、国内の有償採血という原材料そのものの危険性や、十分なウイルス不活化処理を実施できていなかった状況とを併せて考えれば、感染の危険が大幅に高まったことは間違いない。

③ クリスマシンに関し、加熱製剤承認後に非加熱製剤を継続して販売していたことについて

旧ミドリ十字社は、加熱製剤の承認後も、非加熱製剤を一斉回収せず、さらに非加熱製剤の販売を

継続している。この点について今回、田辺三菱製薬に対し、HIVの問題が生じてから4年以上も非加熱製剤の販売を継続したのはなぜかと質問をしたところ、「2007年7月9日付『HIV事件に関する最終報告書』をご参照ください」という回答のみであった。

同報告書を見ると、特に、加熱製剤の承認後にさらに非加熱製剤を継続して販売した点について、欠品による医療機関や患者への不都合、もしくは他社製剤への切り替えを懸念して、非加熱製剤の継続販売の方針を立てたことが述べられている。しかしそれに続く形で、同報告書内では、営業本部による販売予測の過剰推計があったことを述べ、実際に入庫不足も起きなかったと記載されている。そして最終的には、継続販売の対応の不適切さについて言及するとともに、加熱製剤の販売を優先すべきであったと述べている。

C型肝炎に関連して、加熱製剤の安全性について確実な評価をくだすことができなかった時代とはいえ、HIVの問題なども鑑みれば、非加熱製剤を継続販売した企業の判断は、自らの評価にもあるように間違った対応であったと言える。実際に非加熱製剤の投与によって肝炎に感染した患者がいる事実を踏まえれば、当時の販売姿勢は問題であり、改めるべきものであったと考える。

(2) 参考資料

1) 2008年度 田辺三菱製薬からの回答

※以下に、昨年度の班研究において田辺三菱製薬に対し実施した質問とそれに対する回答を添付する。

【質問日と回答受領日】

	質問日	形式
1	2008年11月28日	文書による質問
2	2008年12月01日	文書による質問
3	2008年12月12日	文書による質問
4	2008年12月12日	同日の田辺三菱製薬との打合せ中の追加質問
5	2008年12月25日	文書による追加質問
6	2009年03月12日	文書による追加質問

回答受領日	
1	2008年12月03日
2	2008年12月12日
3	2008年12月17日
4	2008年12月19日
5	2009年01月09日
6	2009年01月23日
7	2009年02月02日

【質問-1】

フィブリノーゲン-BBank、フィブリノーゲン-ミドリ(非加熱)、フィブリノーゲン-ミドリ、フィブリノーゲン HT-ミドリの各々の製造に用いた原料血漿について

- 1) 入手先及び売血と献血の経年変化について、何年からどのように変化したか正確にお教え下さい。また添付文書には一貫して「健康人血漿」を用いたと記載されているが、売血由来の血漿を健康人由来の血漿と考えて良いか教えてください。
- 2) 1ロットの大きさについて、1962(S37)年のフィブリノーゲン-BBank および 1976(S51)年のフィブリノーゲン-ミドリ承認申請書によると、「血漿は 500L 乃至 1000L のプールに混入し」と記載されていますが、フィブリノーゲン製剤は 1 ロット当たりどのくらいの血漿から製造しているのか、それは何人から採血した血漿に相当するか、もしも変更がある場合にはその時期と血漿量についても教えてください。

【回答】

1)-1 原料血漿の入手先及び売血と献血の経年変化について

- ① 昭和 54(1979)年以前は記録がなく、不明です。
 - ② 昭和 55(1980)年以降、昭和 62(1987)年 4 月の最終出荷分までのロットの約 40%が輸入血のみを原料とし、約 60%が輸入血と国内売血を混合しています。
 - ③ 昭和 62(1987)年 5 月から平成 4(1992)年 10 月製造分までは輸入血と国内売血の混合ロット、輸入血のみのロット、国内血のみのロットが混在しています。
 - ④ 平成 5(1993)年 9 月以降はすべて国内献血原料を使用し、現在に至っています。
- 詳細は、ウェルファイドの平成 13(2001)年 3 月 26 日付報告書の 1 頁ないし 3 頁をご参照ください。

1)-2 売血由来の血漿を健康人由来の血漿と考えて良いかについて

人体から採血しようとする場合には、被採血者について健康診断を行ったうえで採血する必要があります(採血及び供血あっせん業取締法第 13 条)。このことは米国など海外でも同様であったことから、「健康人血漿」を用いたと記載したのと考えております。

なお、原料血漿のドナーのスクリーニング方法の変遷につきましては、三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 5 月 31 日付厚生労働大臣宛報告書 13 頁ないし 16 頁をご参照ください。

2)

製剤 1 ロット当たりの原料血漿量は、製剤の製造本数により変動があり、通常 2,000L から 8,000L 程度となります。それが何人から採血したものに相当するかについては、用いた血漿の種類(輸入血又は国内血)等により変動し、通常 1 万人から 2 万人程度と考えられます(1 人当たりの採血量を輸入血 600mL、国内血 200mL として概算した人数です)。

尚、1976(S51)年のフィブリノーゲン-ミドリ承認申請書には、「血漿は 500L 乃至 1000L のプールに混入し」との記載はなく、それ以降の承認書についてもかかる記載はございません。

【質問-2】

1 ロットはフィブリノゲン製剤何本分になるか教えてください。年間何ロット製造したかを教えてください。

【回答】

1 ロットの製造本数には約 800～5,800 本のバラツキがあります。

詳細につきましては、三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 8 月 9 日付厚生労働大臣宛報告書別紙 4 に昭和 55(1980)年以降のロット毎製造数量、製造年月日等に関する資料が添付されておりますので、それをご参照ください。

【質問事-3】

フィブリノゲン製剤の供給量の年度ごとの数量を教えてください。

医療機関別の納品本数のデータがあれば全データをお教え下さい。

【回答】

フィブリノゲン製剤の年間供給量に関しましては、下記の通りです。

年	国家検定合格数(本)	出荷数(本)
昭和 39(1964)年	539	出荷本数の記録なし
昭和 40(1965)年	13,135	出荷本数の記録なし
昭和 41(1966)年	12,387	出荷本数の記録なし
昭和 42(1967)年	23,692	出荷本数の記録なし
昭和 43(1968)年	23,603	出荷本数の記録なし
昭和 44(1969)年	22,410	出荷本数の記録なし
昭和 45(1970)年	33,115	出荷本数の記録なし
昭和 46(1971)年	35,581	出荷本数の記録なし
昭和 47(1972)年	47,384	出荷本数の記録なし
昭和 48(1973)年	49,742	出荷本数の記録なし
昭和 49(1974)年	56,323	出荷本数の記録なし
昭和 50(1975)年	53,046	出荷本数の記録なし
昭和 51(1976)年	57,619	出荷本数の記録なし
昭和 52(1977)年		88,980
昭和 53(1978)年		48,491
昭和 54(1979)年		47,302
昭和 55(1980)年		49,255
昭和 56(1981)年		64,773
昭和 57(1982)年		55,811
昭和 58(1983)年		77,238
昭和 59(1984)年		89,049
昭和 60(1985)年		62,666
昭和 61(1986)年		82,864
昭和 62(1987)年		26,129+ (乾燥加熱) 54,646
昭和 63(1988)年		(乾燥加熱) 13,627
平成元年(1989)年		(乾燥加熱) 4,554
平成 2(1990)年		—
平成 3(1991)年		(乾燥加熱) 2,066
平成 4(1992)年		(乾燥加熱) 1,033
平成 5(1993)年		(乾燥加熱) 2,226
平成 6(1994)年		(乾燥加熱) 2,449

平成 7(1995)年 ～平成 13(2001)年	(献血・SD 処理＋乾燥加熱) 16,145
------------------------------	---------------------------

注) 詳細は、三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 5 月 31 日付厚生労働大臣宛報告書添付の別紙 3、ならびに三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 8 月 9 日付厚生労働大臣宛に提出しております報告書添付の資料 5-9 をご参照ください。

【質問-4】

1963(S38)年の添付文書の注意に、「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イルス一万一原血漿中に同種血清肝炎ウイルスの接触感染があったとしたらこのウイルスも含む一の完全不活性化を信頼することが出来ない」とあり、ウイルス混入の危険を予知していると推測されますが、その後、β-プロピオラクトンによる殺ウイルス処理を行ったにも関わらず、途中で中止した理由を教えてください。

【回答】

β-プロピオラクトン処理の中止は、以下の理由と判断しております。

- ・ β-プロピオラクトンを製造元より購入し小分けしていた薬品会社の工場が、本品が発ガン性物質であるとのことから、小分け作業を拒否した。
- ・ 旧ミドリ十字社側も、発ガン性物質であるならば、使用すべきでなかろうと判断し、使用を中止した。

詳しくは、平成 14 年 5 月 31 日付で提出しております報告書「命令書(厚生労働省発医薬第 0422028 号)に対するご報告」の 20 頁、21 頁②の項をご参照ください。

【質問-5】

ウイルス混入の可能性を予知していると考えますが、感染患者の把握を具体的にどのように行いましたか。

【回答】

質問事項 4 に関連するものとして回答します。

昭和 51(1976)年から昭和 60(1985)年間の肝炎発症例に係る報告収集には、次の二種類の方法が用いられています。

① アンケート回答ハガキによる情報収集

フィブリノゲン製剤一瓶ごとに添付した「血清肝炎調査票」により、本剤使用患者の肝炎発症を経験された医師から直接旧ミドリ十字の担当部署に報告していただく方法。

② 医薬情報担当者 (MR) による情報収集

医師等からフィブリノゲン製剤の使用による肝炎発症報告を受けた MR が医薬品副作用報告書に記入し、旧ミドリ十字の担当部署に報告する方法。

詳細につきましては、三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 5 月 31 日付厚生労働大臣宛報告書の 5 頁、6 頁をご参照ください。

【質問-6】

1966(S41)年から各包装にアンケートハガキを同封していますが、この方法の意義をどのように考えていたか教えてください。

【回答】

昭和 40(1965)年 5 月 19 日付旧ミドリ十字の社内文書（技術研究指令第 207 号）の記載や、昭和 43(1968)年から昭和 49(1974)年までの添付文書の記載から、アンケートハガキにより肝炎発現状況を把握すること（β-プロピオラクトン処理に関するフォローアップの手段）を目的に同封していたものと考えます。

詳細につきましては、三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 7 月 16 日付厚生労働大臣宛報告書の 9 頁、10 頁をご参照ください。

【質問-7】

添付文書について、① 1974(S47)年 5 月のフィブリノゲン製剤の添付文書の全面改定で、β-プロピオラクトンの記載をなくして、前文に紫外線照射のみを記載することになった経過、② 1971(S46)年 9 月のコーナインの使用上の注意案の記載について、差し替え願いを出したにもかかわらず、承認時には簡略化した理由を教えてください。

【回答】

①

昭和 45(1970)年 4 月 21 日付「医療用医薬品の添付文書について」（薬監第 167 号）において、医療用医薬品の添付文書の記載に安全性を過大に強調しているものや承認を受けた効能以外を表示している等、不適切な表示や不正確な表現を是正するようとの指導がありました。

当時の製造承認書にはβ-プロピオラクトン処理が記載されていなかったため、製造承認書との整合性をとり、添付文書からもβ-プロピオラクトン処理の記載を削除して、紫外線照射のみの記載に改めたものと思われます。

詳細につきましては、三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 7 月 16 日付厚生労働大臣宛報告書の 30 頁、31 頁をご参照ください。

②

弊社に残る資料によれば、コーナインの医薬品輸入承認申請書（以下、輸入承認申請書）を昭和 46(1971)年 9 月 8 日付で提出しており、昭和 47(1972)年 3 月 28 日付で輸入承認申請書訂正・差替え願いを提出しておりますが、同訂正・差替え願いの備考欄には、「調査会審議結果にもとづく訂正・差替えです。」と記載されております。

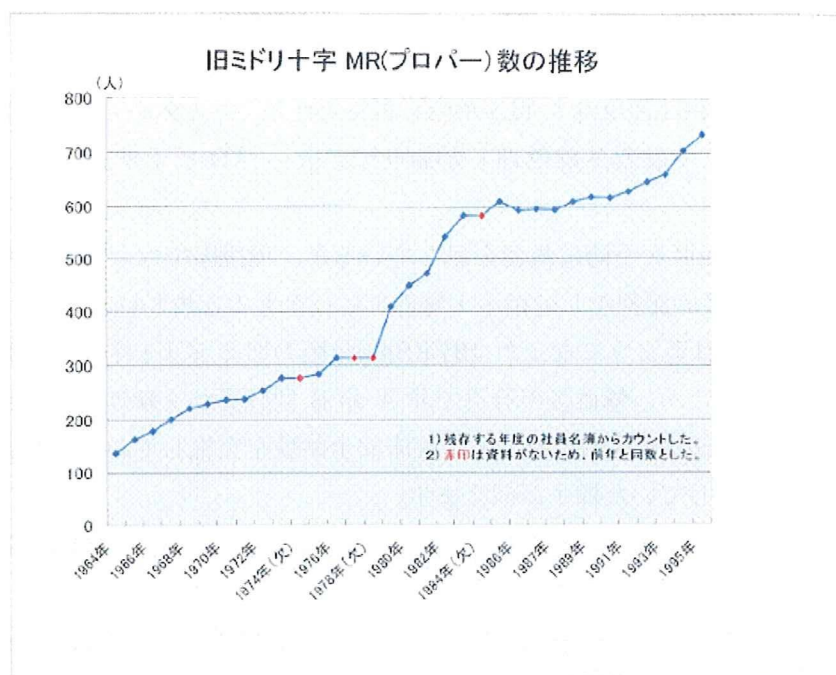
【質問-8】

フィブリノゲン製剤発売後からの感染や他の副作用情報を収集する体制とその変化があれば教えてください。
また、プロパー数の変動も教えてください。

【回答】

安全対策に関する昭和 52(1977)年以降の状況の詳細につきましては、三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 5 月 31 日付厚生労働大臣宛報告書の 1 頁ないし 4 頁をご参照ください。

また、プロパー数の変動につきましては、それを直接明らかにする資料が見出せなかったため、保存されていたミドリ十字の社員名簿上の営業部門の人員（営業管理部門を除く）から、特定フィブリノゲン製剤販売の時期のプロパーの数を、以下のとおり推定いたしました。



【質問-9】

当時の医療情報担当者が、本件医薬品の販売時に医療機関に説明していた情報(効果・危険性・適正な使用方法について)について教えてください。

また、フィブリノゲン製剤に関するパンフレットもしくは添付文書以外のツール(フィブリン糊に関するものも含みます)を用いて説明を行ってありましたら、資料をお示し下さい。

【回答】

医療機関への説明は、添付文書並びにフィブリノゲン製剤に関するパンフレット、公表された臨床文献を用い行っておりましたが、具体的な内容については不明です。

ただ、1988(S63)年 2 月の謹告、1988(S63)年 6 月の緊急安全性情報の配布や前後しての度重なる添付文書改訂においては、安全性情報の徹底が全社に指示された記録が残っております。

尚、添付文書やパンフレット以外の資料は現存しておりません。

【質問-10】

非 A 非 B または C 型肝炎に対してどのように認識して居られたか、経年変化も含めて貴社の認識を教えてください。

【回答】

旧ミドリ十字社は、1950(S25)年に血液銀行として発足しましたが、創業当初から保存血のほか、乾燥人血漿も製品として製造販売しており、保存血や乾燥人血漿を使用された患者さんに、いわゆる「輸血後肝炎」が生じることは当然認識していたと思われます。(次頁参照：MEDICAL POST-GRADUATES 1(7); 17-29, 1963)

文献にも示されておりますように、旧ミドリ十字社は輸血後肝炎に手をこまねいていたわけではなく、代用血漿としてデキストラン製剤の製造販売(1954年)、ハイリスクドナーの排除、液状加熱により肝炎ウイルスの不活化を行ったプラスマネート(加熱人血漿蛋白)の販売(1960年)等の対策を行っております。

フィブリノゲン製剤は、1964(S39)年に製造承認を得ましたが、フィブリノゲンは蛋白変性し易く、発売当時は不活化処理としては紫外線処理しか施せず、β-プロピオラクトン処理を施したのは1965(S40)年からです。

そこで添付文書に、『血清肝炎予防に最善を尽しているが、現段階ではウイルスの完全不活化を保証することはできない。』旨の記載をして指示・警告を行ったものと思われます。

非 A 非 B 型肝炎と呼ばれるようになった 1974(S49)年頃の旧ミドリ十字社の認識が正確に記された資料は見出せませんでした。輸血後の肝炎で非 A 非 B 型肝炎が文献等で報告されていたことから、1979(S54)年には 1 施設 9 症例のみですが臨床安全試験を実施しており(結果は異常なし)ウイルス混入のリスクを検証していた様子が伺えます。

また、1985(S60)年 4 月にはウイルス感染を少しでも軽減させようと、既に液状加熱法並びに Dry Heating 法の検討が開始されております。

当時は、製剤に一定の不活化処理を施していることから、本製剤による非 A 非 B 型肝炎の危険性は輸血と同等か輸血による感染の危険性が勝ると認識していたようであり、本製剤の非 A 非 B 型肝炎感染の危険性を大きく認識し、各種の措置を講ずる契機となったのは 1987(S62)年の青森県三沢市における集団肝炎発生事件を知った以降と思われます。

輸血後肝炎と戦う

内 藤 良 一 *

はしがき

輸血肝炎が注意をひくようになったのは、およそ1944年頃のことです。今日まで20年を経ていない比較的新しい問題であります。

この10年以來輸血件数、輸血量が急激に増加するに伴い、輸血の各種副作用が頻発するようになりました。

輸血中または輸血直後における発熱性、アレルギー性反応と共に時に輸血後数日後以内に黄疸が発現することがあります。これは輸血された赤血球が急激に破壊されるために起る一過性黄疸ですが、これとは別に輸血後60日から150日経過後に発生する血清肝炎があることがだんだん知られて来ました。この疾患は血液もしくは血液からつくった製剤を注射したり、また注射器具が汚染されていたりする場合、流行性肝炎ウイルスとよく似たウイルスにより惹きおこされるもので、両者はその臨床像、組織学的所見も酷似しております。

ここに血清肝炎（その原因によりワクチン後肝炎、接種肝炎、輸血黄疸、注射器黄疸、などと名付けられていますが、WHO肝炎専門委員会は流行性肝炎をA肝炎とし、この肝炎をB肝炎と呼ぶ提唱しました）の予防について歴史的発展殊に最近の動向について、概説して輸

血を実施される臨床家のご参考に供し、更に私共血液供給業者として努力を重ねて行く方向について私見を開陳して大方のご批判を仰ぎたいと思います。

1. B肝炎の歴史

血清肝炎に関する世界最初の報告は1885年 *Lürmen* が示した smallpox 予防ワクチン注射後におこった黄疸例の報告で、その後、世襲剤や若鉛剤を用いた梅毒患者中に多数の黄疸患者の発生した事例もやはりこの疾患と考えられました。

しかしこの疾患が世界的に有名になったのは1942年米陸軍で黄疸ワクチン注射により28,585例という爆発的発生を見たことによります。わが国でも1952年天野教授の報告以来、相次いで症例が発表され、昭和29年日本輸血学会でシンポジウムを行ったとき、合計70例以上が発表されました。現在ではごくありふれた疾患の一つとなり、黄疸患者を診察する場合、一応輸血の既往歴を尋ねるのが常識となりました。一風変わった報告としては1950年 *Smith* の発表した刺青に用いる器具の汚染が原因となった例とか、滝上博士の人工気胸針による感染例等があります。第1表に主な報告例を年代順に列記してみました。

第1表 肝炎の歴史

1885	<i>Lürmen</i>	Smallpox 予防ワクチン注射による黄疸
1927	<i>Ruge</i>	梅毒治療中の患者による黄疸多発
1937	<i>Findlay, MacCallum</i>	黄疸ワクチンによる黄疸
1942	U. S. Army	*
1942	<i>Fox</i>	ブラジルにおける爆発的多発
1943	英国厚生保険省	homologous serum hepatitis と命名
1945	<i>Grossman, Stokes</i>	米軍戦傷者による黄疸発生
1950	<i>Smith</i>	刺青時の器具汚染
1952	天野	本邦最初の報告
1954	滝上	人工気胸時の器具の汚染

* 日本ブラッド・バンク 専務取締役 技師長 医学博士

第2表 肝炎発生率(全血輸血に伴うもの)

報 告 者	受 血 者 数	使 用 血 液 単 位	肝 炎 例	発 生 率 %
<i>Spurling</i> 1944 英 国	891	2,278	0	0
<i>Hässig</i> 1950-1 ス イ ス	189	635	1	0.53
<i>Hoxworth</i> 1949 米 国	3,349	7,315	19	0.56
<i>Lehane</i> 1945-8 英 国	2,796	6,210	22	0.8
<i>Madson</i> 1951 デンマーク	554	1,430	6	1.1
<i>Jennings</i> 1954 米 国	796	2,475	10	1.26
今 井 1955-7 日 本	1,896	—	24	1.3
<i>Allen</i> 1946-56 米 国	1,894	—	44	2.31
<i>Bang</i> 1959 米 国	1,371	—	39	2.8
<i>Katz</i> 1957 チ リ	144	398	9	4.16

2. 輸血による肝炎の発生頻度

上記のように全血輸血によつての肝炎の発生頻度の報告の主なものを収載すると第2表のようになります。

1957年チリーの *Katz* が報告した4.16%を最高とし *Spurling* が英国で891例中、発生率0%と述べたのまで区々ですが、大体5%以内に止っています。鳥居博士が主宰された厚生省共同研究会の一人今井博士の報告では1,896名の受血者の中24名即ち1.3%でありました。

国立東京第一病院でも年間約7,000本の200cc保存血を使用し、受血者数は毎年1,700人位で、20例内外の血清肝炎をみています。

乾燥人血漿 (Plasma) 使用の場合は発生頻度は遙に大きいので、この問題は項をあらためて述べます。

ここに注意しなければならないことは、第3表に見るように、確實に有毒と判定された血液製剤を注射しても全例に血清肝炎を起すというわけではなく、たかだか50%の発生に止まっているということであり、これは殆どすべての virus 性疾患に、むしろ、共通の事柄であつて個体のもつ感受性乃至免疫ということが感染発症に大き

い影響をもっていると理解されます。このことは後述するように、ガンマ・グロブリンを以てする受働免疫の可能性と関連するものであります。

3. 輸血肝炎の死亡率

血清肝炎による死亡率も報告により区々で、第4表の様に *Brightman* の29例中4例死亡(13.8%)及び *Strumia* の6.8%を除けば5%以下の報告が多く、米陸軍の多発例においては0.2%の低率であります。輸血の既往歴をもち、黄疸で死亡したものの中には他の原因が考えられる症例もありますし、血清肝炎罹患中他の合併症で死亡する場合等で血清肝炎が間接の死因とみなされることもあります。

血清肝炎の臨床経過もまたさまざま、軽症のものにおいては殆ど治療を要しないものもあるに反し、重症例ではあらゆる手段を講じても電撃的に悪化し、不幸な転帰をとるものもあります。

日本における砂田教授及び東京国立第一病院の成績が今のところわれわれとして掲げるべき数字と想います。

第3表 有毒と確認された血液製剤輸注による肝炎発生率

血 液 製 剤	報 告 者	発 生 率	%
1. 恢復期麻疹血清	<i>MacNally</i> 1938	26/82	37.6
	<i>Gordon</i> 1944	79/165	48
2. 貧熱ワクチン	<i>Saywer</i> 1944	846/4116	20.3
3. 血 漿	<i>Murray</i> 1954		53
	<i>Sayman</i> 1958	7/42	17
4. 血 液	<i>Murray</i> 1954	17/75	22.6

第4表 血清肝炎死亡率

報告者	肝炎数	死亡例	死亡率(%)
Bradley	22	0	0
U.S. Army	28,585	62	0.2
Crossman	108	2	1.9
砂田	34	1	2.9
東一病院	71	3	4.2
Strumia	44	3	6.8
Brightman	29	4	13.8

4. 肝炎源としての乾燥人血漿

4-1 乾燥人血漿の歴史

それは、夙に、第1次世界大戦の時でありました。従軍中の英国陸軍軍医 G. P. Ward 大尉は1918年3月9日の *British Medical Journal* に寄稿して曰く、『野戦病院における体験から、輸血によって起る不快な副作用の主なものには明に、受血者の血漿が供血者の血球を溶血させるか否かにかかっていると思う。これらの副作用は血液から血漿を除き、単に血漿のみを用いるようにすれば十分に避けられるのではないか。しかも、血漿だけであれば保存法簡単、操作容易である。血圧を最適の状態に保持するために必要なものは血球でなくて血漿であるということ。そして、血液が貴重なわけは血漿が受け持っているこの役割と、血漿の中に含まれている色々の栄養素の利用価値に存しているという確証は臨床的にも実験的にも多い。又、出血死はヘモグロビンの減少のためでなく、体液平衡の破れることと、血圧低下のためによる。血漿のみの注輸を全血輸血の同数を対照として、どなたかの検討を希望する』と。

このまじめな提案は、その後多くの研究者、殊に米国において採り上げられ、血漿のみの注輸のショック予防、治療効果、蛋白補給効果が確認されたのは、ようやく第2次世界大戦が迫った頃でありました。(Moon, Strumia, Blalock, Elliot ら)

上記の考え方の理由のうちの大きな部分は赤血球を長期間保存する方法がないということでありましたが、その事情は今日といえども本質的には変わっていません。血漿は、丁度第2次世界大戦前完成しつつあった Flosdorf and Mudd 学派の凍結真空乾燥技術によって、理想的な保存形態ができるようになり、それまでの不安定な液

状保存の欠点を除かれることになりました。

1941年第2次世界大戦が始まると、丁度その直前アメリカで2, 3の血液銀行が発足していたことも手伝って、急速に体勢が整えられ、アメリカ赤十字社、各血液銀行が協力して血液を集め、数社の製薬会社が加工諸負をして大量の乾燥血漿が製造されて戦場へ送り出されました。アメリカ参戦の前、イギリスがドイツの空襲にさらされていたとき『英国のための血液を』の運動は目覚ましいものがありました。

アメリカからヨーロッパや太平洋の戦場に送った乾燥血漿の量は、もとの血液になおすと約6,000,000リットルの大量に達しました。斯くして、アメリカでは戦争の初めから戦後にかけて、「乾燥血漿万能時代」となり、乾燥血漿が必要不可欠の地位を獲得し、アメリカの陸海空軍すべての将兵が、衛生部員でなくとも、"Plasma"の語を知ったのですが、それは第一線の捕虜所でも自由に使用されたからでした。この状態は朝鮮戦争まで続きましたが、朝鮮戦争では後述のように肝炎の多発が発生し、大問題となりました。

日本では昭和18年から、アメリカの模倣で、陸軍軍医学校で乾燥血漿の製造を初めました。実は、私は陸軍軍医教育で、戦争直前米国フィラデルフィアにおいて血清の凍結真空乾燥の技術を学んだことが契機となって、この日本における乾燥血漿の製造を開発し、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を深く憂るものであります。

4-2 乾燥血漿注輸に伴う肝炎(血清黄疸)の発生率

乾燥人血漿は肝炎(同種血清黄疸)のvirusを含むことがあります。その製造工程たる凍結真空乾燥は1931年頃からペンシルヴァニア大学で開発された極めて合目的のもので、血清補体やプロトロンビンのような弱いものも乾燥後完全に保存されるほどであって、比較的物理化

第 5 表 肝炎発生率 (血漿の場合)

報 告 者	受 血 者 数	肝 炎 例	発 生 率 (%)
Brightman 1947 米国	649	29	4.5
Lehane 1949 英国	大プール血漿 小プール血漿		11.9 1.3
Spurling 1944 英国	1,054	77	7.3

学処理に対して抵抗の強い virus がこの乾燥操作に堪え、乾燥血漿に生き残り冬眠していることも不思議ではありません。

乾燥人血漿の注輸によって起る肝炎の発生率は第 5 表、全血の場合に較べて遙に高くなっており、

そのわけは、乾燥人血漿の製造では、主としてそれに含まれる同種赤血球凝集素 (α , β) を稀釈する目的で、多数の個体から採取した血漿を 1 容器中に混合することになっており、100 個のうち 1 個の分のみが virus を含んでいても全体を汚染することになるからであります。

4-3 血漿に対する紫外線照射

このような、乾燥人血漿の使用による危険のために、色々の手段が試みられましたが、1948 年頃アメリカの 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翌年アメリカ政府の National Institute of Health もこの方法を採用する様指示しましたが、1950 年になって紫外線照射を施行した血漿でも血清肝炎がおこることを Rosenthal, James, Rarnett が相次いで発表し、肝炎による死亡例も 2 例報告されました。照射するの血漿と照射を行わない血漿とを比較すると、肝炎発生率は Strumia の例の如く 2.3 対 1.8% と殆ど差がないことが判明し、現在ではこの方法は余り信頼されていません。しかしその原因を検討してみますと Blanchard の実験はわずか数 cc の血漿を用い、しかも例

数が少いので商品として 100cc, 200cc で売り出されいてるものの場合とは条件もちがいますし、ある株 (strain) のものは紫外線で死滅するが、他の株のものは死滅しないということもあると想像されます。またこの方法を行うには或る程度の装置を必要とするし、全血の瓶各々について実施することは不可能で、大多数の人の血漿を混合した所謂大プール血漿についてのみ操作しうる方法であります。

アメリカ陸軍は 1950~1951 年朝鮮戦場で大量の乾燥血漿を使用した結果、肝炎の大発生を見、多くの死亡を出したという苦い経験をもち、それがアメリカ朝野の大問題となってから、欧米では乾燥人血漿の使用は殆ど断絶に至りました。

日本での乾燥人血漿による肝炎災害がどの位であったかは何ら報告はありません。しかし、仮に、毎月 800 リットル分の乾燥人血漿が 8,000 回の注輸にわけて使用され、そのうち 5% が肝炎にかかったと仮定すると、毎年およそ 5,000 人の肝炎患者を出しその死亡率を 1% と見ても、過ぐる 10 年の間に 500 人の死亡を招いたことになります。

私は昭和 15 年アメリカで学んで帰って、血液銀行の技術と乾燥人血漿製造技術とを導入した張本人として、その罪業の深さを痛感するものであります。

4-4 液状血漿の高温保存による肝炎 virus の不活性化

第 6 表 予防処置としての紫外線照射

年 次	報 告 者	方 法	成 績
1948	Blanchard	Irr. (+)	0/11
		• (-)	7/15
1949	N. I. H.	紫外線照射の指示	
1950	Rosenthal	Irr. (+)	2/13
1950	James	Irr. (+)	10/20
1950	Rarnett	Irr. (+)	3 (死亡 2)
1958	Strumia	Pool. Irr. (+)	25/1073 (2.3%)
		Pool. Irr. (-)	30/1640 (1.8%)

血漿を室温に長期間放置しておく、ビールスの活性がなくなり、肝炎を予防しうることを1954年シカゴ大学のAllen教授が発表しました。212例の実験症例中、肝炎は1例も発生しませんでした。更に1954年には25.5~35.5°C、6カ月保存で、315例の血漿注射例中肝炎発生なしと第2報を出しました。勿論室温保存で蛋白の変性もごくわずかで、副作用も少く、臨床使用できると強調しましたが、同年21.1~23.3°Cと比較的低い温度で実験した133倍稀釈の有毒血漿では19例中1例の肝炎を出しました。これは第7表の如く、6カ月保存、2cc接種者10名のうちの1名で、潜伏期は長く194日でした。

3カ月保存では予防効果はなく、5例中3例発病しています。そこで湿度温度に関し更に検討を加え、第8表の様に-20°Cでは10年以上保存しても効果は全くなく、+2~-6°Cでは数年、+20°Cでは8~9カ月保存でも同様効果がなく+26°Cで6カ月保存のものはある程度の効果をあげているが、+31.6°C 6カ月保存でなければ完全防止は可能と彼らの意見が変わって来ました。

しかしHoxworthらが追試したところでは、平均27°Cの保存で充分効果が期待でき、温度を一定することも必要な条件ではないと反対意見をのべています。

1959年Allenは約20%が細菌汚染のため使用不能になると、以前の報告より相当弱気になりましたが、その対策として monochloroacetic acid の sodium 塩を加えるようになりました。しかしこの薬品がビールスに対し有

効かどうかは目下検討中の由であります。細菌汚染の対策としては英国でEllisがKaolin添加法を推奨しています。室温保存に関する主な報告は第9表に記した通りであります。

このように、液状血漿を常温(室温)——と言っても日本の冬の屋内は冷蔵庫と同じになる。暖房の完備したアメリカでの話——に6ヵ月以上放置した血漿の使用はかなり重要視されて来ました。しかし、このような製品は、フィブリンの析出のため絮状の沈澱物の多量を含んでいまして、細菌の高度に繁殖した培養液と見わけがつかない程で、「汚い褐色白濁液」という表現にあてはまるものとなります。使用側にとって、細菌検査を必要とするもの、又、6ヵ月確実に或る温度で貯えられたかどうかについて製造者のラベルを信頼する他はないという代物は、一般病院向の医薬品として適格なものとは言えないでしょう。

4-5 Single donor plasma

いわゆる "Single donor plasma" というものがアメリカで承認され、少量ながら供給されています。これは、上記のように一般の乾燥人血漿が多数人の血漿の混合体である故に肝炎原因性の高いことから、個人個人の採血から分離した血漿を、混合することなく、瓶に入れ、凍結乾燥したものであります。当然これによる肝炎の発生率は、全血によるものと同じ率になる筈であります。紫外線照射は施されません。特に出血の時間の小さ

第7表 Allen, Saymay (1954) の肝炎患者血漿 接種実験 (1/133) (21.1-24.4°C保存)

	保存期間	接種量	接種者数	肝炎発生	潜伏期
1	6カ月	2cc	10名	1名	194日
2	"	1	5	0	
3	"	1	4	0	
4	3カ月	1	5	3	82, 95, 117

第8表 Allen (1957) の保存温度の検討

保存温度	保存期間	肝炎発生率
-20°C	10年以上	20%
+2~-6	数年	20
+20	8~9カ月	20
+26	6カ月	5
+31.6	6カ月	0

第9表 血漿の室温保存

年次	報告者	保存温度	保存期間	肝炎発生率
1950	Allen	25.5—27.5°C	6カ月	0/212
1950	•	25.5—35.5	•	0/315
1950	•	21.1—23.3	•	1/19
1956	Hoxworth	22.2—35	•	0/164
1957	Allen	26	•	5%
1957	•	31.6	•	0%
1958	•	24.4—35.5 (平均31.6)	•	0/433
1958	Ellis	Kaolin 添加	•	•
1959	Hoxworth	22.2—35.0 (平均27.0)	•	0/317
1959	Allen	monochlor-acetic acid sodium 塩の利用	•	•

い供血者から採血してつくったものを anti-hemophylic plasma (dried) (抗血友病性乾燥血漿) としています。このものを除いては、既に、あまり利用度の高いものと思われません。

4-6 しかし、未練は残っている

しかし、乾燥人血漿の価値発見の意味は今日でも全然失われていません。その特長は

- (1) 汎用性——受血者の血液型を問わないこと。
- (2) 保存性——何れの蛋白成分も壊れないで、常温で長期に亘って保存される。
- (3) 安全性——肝炎の伝播の問題を除いては、輸血事故が絶対稀少である。

ことが挙げられますが、実はこれらの特長は、赤血球を含んでいないという、単純に考えると欠点と思われ易い事実に基づくのであります。輸血に伴う最も大きな危険と、その危険を防ぐ煩雑が赤血球のもっている抗原性に在ることを思えば赤血球を除いた血漿では危険の大部分が除かれるのは当然であります。

なお、保存血液の保存中に、採血時混入した細菌が増殖して濃厚な細菌汚染を形成し、それによって起った重篤な副作用や死亡が報告されていますが、乾燥血漿はその高度の無水性からそのような危険は起り得ないのであります。

乾燥人血漿は、要するに便利で安全な（輸血肝炎の危険を除いては）輸血材であり、且人血漿蛋白補給材であることには間違いはありません。

人血漿の自然人血漿蛋白を直接血行中に注入できるといふ乾燥人血漿の優れた特性は、他のどんな plasma-ex pander も及ばない特性であって、今日の医療にお

いてこれを捨てることはもはや不可能であります。

何とかこの特性を生かし、しかも、肝炎伝播の危険を包蔵しない輸血材——私の勤める日本ブラッド・バンクはこれを待望し、探求すること久しいものがありました。

5. 加熱人血漿蛋白液の採用

既に60°C、10時間加熱して作ったアルブミン溶液は血清肝炎に対して安全なことが判っていますから、この加熱法を利用して熱に安定な蛋白分画のみをとり出し、臨床的に血液代用品として用いる考えが出て来ました。

1953年 Pennell は Cohn の原法を改良して fibrinogen, γ -globulin を亜鉛沈降法でとりのぞき、60°C10時間加熱してSPPS (Stable Plasma Protein Solution) をつくりました。その他低温エタノール分画を用いた Mulford の方法とか、イオン交換樹脂で塩類をとりのぞき、更に fibrinogen, γ -globulin を沈降させる Nitchman の PPL とか、Hink の Heat-treated Plasma Protein Solution, Casberg らが臨床報告を行なった Pasteurized Human Plasma などがあります。

この種の製品では、製造工程中の60°C10時間加熱の工程において蛋白の変性が起っていないこと、或は加熱によって変性を起した蛋白を含んでいないこと、そういうことが客観的に立証されることが最も重要と看做されていて、アメリカで4人の別々の研究があったのに対し、ただ Hink のもののみが承認されました。変性を起した蛋白は注射によって抗原となり、アレルギーその他の抗体反応を惹起するからであります。上記 Hink の方法でつくられたものが Cutter の Plasmanate でありま

して、それが、アメリカ政府から販売承認を受けている唯一の「加熱人血漿蛋白液」であります。

プラスマネートは人血漿蛋白のうち安定性の高いアルブミン、 α 、 β グロブリン層をハーヴァード大学の Cohn 教授の創始された低温エタノール分画法によって分画分離し、その溶液を 60°C 10時間加熱して製造したものであって、その加熱処理により肝炎 virus を完全に不活性化化したものであります。

プラスマネートは

◇ 正常の、生理的な、自然の人血漿蛋白を主成分とし、肝炎 virus を殺滅するために 60°C 10時間加熱処理をほどこしてありますが、そのための蛋白変性は全く起していない。

◇ 正常人血漿と同じ oncotic activity をもち、従って、注輸後48時間に亘り循環血液量を保持し、anti-shock 効果を与える。

◇ 低蛋白血症に直接的効果がある。

◇ 使用に当って、血型判定や Crossmatch-test を要しない。

◇ 輸送、貯蔵が便利である。

などの特長を有し、plasma-expander が具備すべき全ての性状を具える新しい血漿製剤で、人血漿(乾燥)のもつ欠陥を除き、しかもそのもつ利点をすべて具えた "Super Plasma" とも称すべきものであります。

アメリカの Cutter は1958年10月連邦政府から、この種製品として初めての発売認可を受け、1962年末に至るまで、およそ200,000リットル(250cc瓶として80万単位)を米洲一般に供給し、安全有効至便の輸血材として大きな好評を受けています。

数千名にのぼる臨床試験において肝炎の罹患を全く見ないことが立証されました。

日本ブラッド・バンクは昭和35年5月厚生省において「加熱人血漿蛋白」基準制定のときから本品の輸入販売を開始しましたところ、国内多数の大病院から絶賛を受け、輸入数量が需要に追いつきかねておりまして、品切れのためご不便をかけておりました。

私は人血漿(乾燥)の製造を日本で開発してから20年、今さらこれを打切ることについては多大の愛惜を感じるものでありますが、欧米の輸血の進歩と、『手術は成功したが、肝炎でsterbenした』という不幸を避けるために、日本ブラッド・バンクは思い切って人血漿(乾燥)の製造を中止しました。

そして更に日本ブラッド・バンクのモットーである「最善の良心による奉仕」と輸血の発展のためにプラスマネート・カッターの輸入に続いて、アメリカの Cutter 社と技術提携による国産プラスマネート-BBank 製造発売を開始しました。

「肝炎との戦」の局地戦において勝利を得たものと存じます。

6. 薬物を用いての肝炎 virus 不活性化の試み

血液又は血漿に何かの化学物質を添加して肝炎 virus を不活性化しようとする試みは古くはトリクレゾール、フェノール・エーテル等量混合液、マーズニン、ナイトロジェン・マスタードがあります。この中でナイトロジェン・マスタードは有効と判定されましたが、輸血後、輸注赤血球の生存期間が短くなることもあり、毒性も強いので、臨床使用には不適とされています。

1954年 Lo Grippa 及び Hartman により提唱された β -propiolacton は、彼らの実験によれば0.1~0.35%の濃度になるように血漿に加えると151例の臨床例で、肝炎発生は1例もなかったとのべています。

勿論この薬剤を加えることによって血漿蛋白に変化もおこさないし、血液に加えると、毒性の低い物質に迅速に分解するので臨床使用も可能であります。更に1957年になって彼らは β -propiolacton と紫外線照射法を併用すれば、使用量も少なくてすむことを発表しましたが、その後の追試があまりおこなわれていません。

わが国では東京女子医大の生理学教室で人工血液の殺菌に用いて効果をあげていますが、血清肝炎予防に関しては、まだ日本でつかわれていません。昨年小坂田らが PANS No.610 という日本脳炎ビールスに対し有効な薬品を血清肝炎予防に利用し、発生率の減少を証明しています。以上の薬品添加法の歴史を述べてきましたが、まだ決定打となるような薬品は発見されていません。

私見として、血液や血漿という複雑な組成のものに薬品を添加して処理することに対して、どんな不測の、予期しない反応が現われて来るか、私共としては懐疑な位に慎重でなければならないと思います。

7. 供血者の選択

まず採血する場合には供血者の既往歴をただし、黄疽肝炎の既往のあるものからは採血せず、勿論現在黄疽のあるものからも採血しませんが、現在のように有償供血

第10表 供血者の肝機能検査

年次	報告者	検査項目
1946	Markari	CCFT
1953	Warmoes	CCFT, TTT
1955	Fitch, Neefe	TTT, Kunkel, CCFT その他
1955	Reinhold	TTT
1956	Norris	TTT, TFT
1957	Katz	Bilirubin, TTT, TFT
1957	Jennings	TTT
1958	Strumia	TTT, CCFT, BSP
1958	白戸	CCFT, TFT
1958	堀田	CCFT
1958	小原, 中野	Kunkel その他
1959	土谷	TTT
1939	Bang	SGO-T
1960	内藤ら	皮電計

者においては、採血を拒否されることをおそれて正真正に既往歴をいいませんから、この方法では安全な血液のみを採血することができません。そこで供血者の肝臓機能検査を行って異常値を示すものを除外する方法が考えられます。第11表に列記しましたように1946年 Markari が Cephalin-Cholesterol Flocculation Test で供血者の肝機能をしらべたのを始めとした外、多数の文献があります。チモール濁濁反応 (T. T. T.) 硫酸亜鉛濁濁反応 (Kunkel)。チモール絮状反応 (T. F. T.)、C. C. F. T. などが多く採用されています。1955年ペンシルバニア大学の Fitch, Neefe らは各種検査法を比較してチモール濁濁反応が最も適当で、次いで亜鉛濁濁反応だと報告しています。また Strumia は数多くの検査を同時に実施して総合判定する方式をとっています。

本邦でも1958年以来この方法につき数々の報告がなさ

れています。

供血者の肝機能検査の異常率は第11表の如く外国では Jennings (1937) の T. T. T. による 14,755 例の検査で 3.8%、Strumia (1958) の T. T. T. による 5,862 例の報告で 6.09% と低率になっていますが、同じ T. T. T. 検査により 1959 年土谷は 11.8% と高率の異常率を出しています。亜鉛濁濁反応を採用して国立病院関係で共同研究した 1958 年の成績では 4,315 例中 701 例即ち 16.3% が 12 単位以上の異常値を示しました。殊に国立東京第一病院の分については小原、中野の報告にあるように 32.2% と極めて高率であります。

異常値を示した供血者群から血液を受けた患者と正常値を示した供血者群からのものと比較すると、前者の方が肝炎発生率が多く、第12表の如く Jennings では 7.8% と 0.3%、また Strumia の成績では 0.54% と 0.09% で、

第11表 供血者肝機能異常率

年次	報告者	検査項目	異常率
1957	Jennings	TTT	567/14755 = 3.8%
1958	Strumia	TTT	333/5862 = 6.09
1958	堀田	CCFT	3.0
1958	小原, 中野	Kunkel	450/1394 = 32.2
1958	国立病, 共研	*	701/4315 = 16.3
1958	土谷	TTT	12/108 = 11.8
1959	Bang	SGO-T	3082/13266 = 23.2

第 12 表 供血者肝機能異常群と肝炎発生率

報告者	供血者肝機能	肝炎発生率
Jennings	異常供血者群	5/193=7.8 %
	正常供血者群	2/663=0.3
Strumia	各種検査による Screening (+)	0.54
	Screening (-)	0.09
Bang	異常供血者群	3.9
	正常供血者群	1.5

各種肝機能検査により Screening をすると1,000余例中わずか1例の血清肝炎が発生したにすぎないと報告しております。また最近トランスアミナーゼ殊にSGO-Tを用いて Bang は供血者の異常率23.2%であり、肝炎の潜伏期のもも摘発できるといっています。またその肝炎発生率も異常群の供血者からは3.9%正常群からは1.5%で、1/2以下に血清肝炎を減少せしめ得る可能性を説いています。また赤毛猴、鼠の赤血球凝集反応による選択法も発表されています。

最近 Alsever (アメリカで輸血用血液の最高權威と目されている人) がT.T.T.を以てする多数の供血者のスクリーニングを試みた成績を発表されましたが、精密な検査と、統計的に正確な検討の結果、T.T.T.によって肝機能異常を示す供血者を除外しても受血者の肝炎罹患度を低下させる効果は認められなかったと結論されています。

ここで私共は石川教授の皮電計に目をつけました。

この石川式皮電計によって肝疾患又は肝機能低下は内臓体壁反射による皮電点の姿で極めて容易にキャッチされることは既に明白に立証済みであります。そこで、私共の東京支店採血所では、すべての供血者に対し、採血前に、皮電計による肝臓相当部位皮膚に対し皮電計探索を行って皮電点を求め、すべての供血者を肝臓皮電点陽

性のものと陰性のものとに区分し、前者から採血して得た銀行血を仮に「肝疑血」、後者の分を仮に「健康血」と名付けました。昭和37年1月からこの仕事を始めて、昭和38年7月31日までに採血した延べ227,800名の供血者のうち、肝臓皮電点を検出したものは23,190名で10.2%に達しました。

国立療養所千城岡、神奈川県立長浜療養所、同緑ヶ丘療養所のこの研究への参加を仰いで、この3ヶ所で、胸の手術に伴って輸血を受けた受血者が、最後の輸血から40日後以後160日までの間、肝炎発症が観察されました。観察事項として、この期間毎週1回、黄疽尿、(ビリルビンとウロビリノーゲン)、T.T.T. SGO-Tが行われました。但し、療養所の側では観察に先入主の入ることを防ぐため、輸血用血液が「肝疑血」と「健康血」の区分がわからないまま、無差別に使用され、ただ血液の番号だけが患者のカルタに記入されました。

昭和38年7月31日までに輸血後160日の観察の終わった受血者の数は266名で、そのうち111名が1単位以上の「肝疑血」の輸血を受けましたことになります。この群における40日～160日の間の肝炎症状発現と、「肝疑血」を受けない群155名との比較を第13表に掲げました。

ここで明にみられるように、「肝疑血」を受けない受血者の群では黄疽の発生が少なく、T.T.T. 値6以上の

第 13 表 石川式皮電計による淘汰の成績

	受 血 者				症 状 発 現 数			T T T 最 高 値		S G O - T 最 高 値			
	数	輸 血 量			黄疽	ビリルビン尿	ウロビリノーゲン尿	4	4.1-	6	40	44-	100
		平均	最大	最小				以下	5.9	以上	以下	99	以上
肝疑血の人った群	111	cc 1,925	cc 6,000	cc 600	12 (10.8%)	11 (9.9%)	70 (63.1%)	49 (49.1%)	10	52 (46.8%)	16 (14.4%)	28	67 (60.4%)
肝疑血の入らない群	155	1,936	5,400	500	5 (3.2%)	4 (2.6%)	76 (49.0%)	88 (56.7%)	21	46 (29.7%)	36 (23.1%)	54	65 (41.9%)

最高値を示したものが少なく見られました。

私はこの方法が、全血（保存血）輸血による肝炎罹患を減少するための決定打であるとは結論しませんが、受血者266名中17名、即ち6.4%に出る黄疸が3.2%につまり、半減されるということは、ひとつの接近であると思ふのであります。

私共日本ブラッド・バンクはこの方法によって、すべての供血源を screen し、日本の、一般のほかの事業体の血液銀行の血液よりも肝炎罹患性の低い血液を供給すべく態勢を整えつつあります。又、これ以外の、より良い Screening の方法をも鋭意探求をつづけております。

8. 輸血節減のおすすめとそれを可能にする努力

『僅か200ccの輸血なら、やらない方がよい』ということは、この2〜3年以來、主に外科個専門家から言われていることでもあります。

それは、輸血の一番大きい目的である循環血液量の恢復維持のためには、血漿蛋白やそのほかの Plasma-expander が大低間に合うものであります。もとより、shock と関係する末梢血管や組織、殊に肝臓の anoxia を防ぐためには oxygen-carrier である赤血球を必要とするけれども、その輸血による供給を真に必要とするのは輸血量1,000cc以上を計算必要量とするような indication に限るとなっています。500cc 程度の輸血ならば、60kgの体重の成人の循環血液量約4.8リットルに対して $\frac{1}{10}$ に過ぎないことで、赤血球の補給を必要とするわけでないで、Plasma-expanderで間に合う。

かくて、輸血肝炎の危険を努めて避けたいという考え方が主流を占めつつあります。

仮に、500cc 或はそれ以下の量の輸血を「少量輸血」と呼ぶことにすると、「少量輸血」はプラスマネート及び Plasma-expander に代替すべしというのであります。

7-1 プラスマネートについては、前に詳述しました。

7-2 Plasma-expander の選択

第2次大戦以來、多くの Plasma-expander が提示されましたが、その多くは自然淘汰を受け、今日残っているのは次のようになります。

結局、デキストランが、一番理想的な Plasma-expander として世界的に選ばれ、戦時中、乾燥人血漿を開発賞用したアメリカでも、デキストランを以て標準 Plasma-expander と見做し、原子爆弾対策民間防衛計画 (civil defense program) にもデキストランとアルブミンの備蓄が組み入れられている程であります。

7-3 デキストランの日本での供給

日本ブラッド・バンクは、今日この情勢を予見して、既に、昭和30年からスウェーデン・ウプサラの Pharmacia 社と契約を結び本場で作られたデキストラン原末を輸入し、溶液として供給しております。

デキストラン物質を Plasma-expander として採り上げたのはノーベル賞の本場であり、且蛋白物理化学の先駆であるウプサラ大学でありましたが、Pharmaciaはその息のかかった製薬会社で、大戦初期に既にデキストラン注射液を製造供給していました。日本で今日類似品が

第 14 表

事項	品目	デキストラン	P	V	P
本	質	dextrose分子の連鎖結合型高分子多糖類。平均分子量75,000 6%溶液	polyvinyl-pyrrolidone。平均分子量 40,000, 3.5%溶液		
開発された誕生の所		スウェーデン・ウプサラ・ウプサラ大学	ドイツ-Bayer 製薬		
戦時中使用した国		英国はじめ、その他の連合軍（但し米軍は乾燥血漿を用いた）	ドイツ側		
薬理効果		液の粘度、比重、滲透圧殊にコロイド滲透圧を自然血漿と近似させ、以て循環血液量を保つ。その高分子の故に、血管外逸出が緩徐である。			
注輸後の運命		分解してブドウ糖となり生理的カロリー源となり、更にCO ₂ となる。	分解しないで尿中に排出されるが、一部は肝、脾、等毛内皮縁に沈着する(動物試験)。そこで、アメリカ政府の規定で一生の間に液1,000cc以上を用いてはならないとされている。		