

この方式によるHCV検査を採用することにより、1回の採血で比較的短い期日中にHCVキャリアであるか否かの判定ができるため、従来「HCV抗体陽性」との判定結果を通知してから、HCVキャリアか否かの判定までに時間を要し、受診者が不安を抱いたままの状態が長く続いたことが解消され、また検査結果が単にHCV抗体「陽性」「陰性」と通知され、その意味が理解しにくかったことから検診受診者が医療機関への受診・治療を必要とする状態かどうかの判断も明瞭にできることとなった。

D. まとめと考察

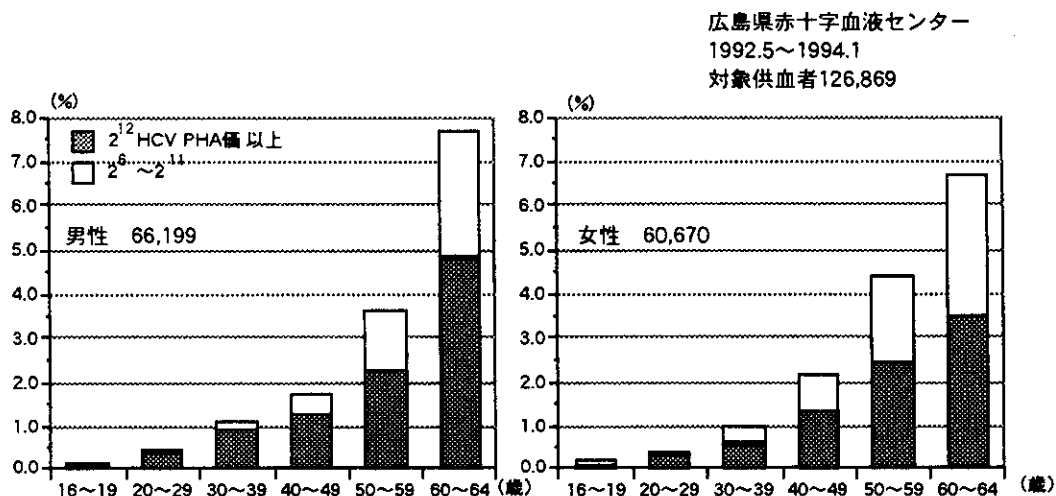
高年齢層におけるHCV抗体陽性率のうち、評価に堪えるサンプル数をもつものとしては供血者集団から得られた資料のみであったが、これは供血可能年齢が64歳³⁾までと限られているため、それ以上の高年齢層におけるHCV抗体陽性率に関する資料は得られなかったことによる。今回、広島県下の高年齢層におけるHCV抗体陽性率が今回初めて明らかになった。

HCV抗体陽性者群に占める抗体高力価占有率（HCVキャリア率）については、HCV抗体の陽性率によらず60歳以上（1935年以前の出生群）では7割以上と高い値を示した。特に男性では40歳以上であれば、HCV抗体陽性者の約7～8割がHCVキャリアであるという結果が得られた。

なお、広島県における供血者（64歳以下）のHCV抗体陽性率をみると（図-3）、男性のHCV抗体陽性者の約7割がHCVキャリアである。

今後、得られた資料を整理・追加し、高年齢層におけるHCVキャリア率、HCVキャリアのウイルス量、HCV genotype、などの検討を行う予定である。また、図-2に提示した「HCV検査の指針」に基づいた検診システムは、検査業務を遂行する上で、特に問題は生じていないことが明らかとなった。

図-3 供血者における年齢階級別にみたHCV抗体陽性率



E. 文献

- 1) 人口動態統計年報 広島県 平成7年. 広島県.
- 2) Japanese Red Cross Hepatitis Research Group :Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viremia.Vox Sang 65 ; 199-203, 1993.

- 3) Nishioka.K, Mishiro.S, Yoshizawa.H: Hepatitis C virus Infection in the general population of Japan: Past and Future, Viral Hepatitis, Vol 2, p199-203, 1996.

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

非A非B型肝炎の予防、疫学に関する研究

分担研究者 宮村達男 国立感染症研究所ウイルス第二部長

研究要旨

HCV, HEV, TTV の遺伝子を組換えバキュロウイルスを用いて昆虫細胞で発現させ、その発現蛋白を解析することにより、各々のウイルスと宿主細胞の関連を明らかにした。

A. 研究目的

- (1) 非A非B型肝炎のうち、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルスの空粒子を作成し、予防ワクチンをつくる。
- (2) 新しく発見された TTV の遺伝子発現実験を行い、ウイルスとしての性状解析、肝炎との関わりを明らかにする。

B. 研究方法

HCV, HEV, TTV の遺伝子のうち、ウイルス粒子を構成する構造蛋白コード領域を組込んだ組換えバキュロウイルスを作り、昆虫細胞で発現させ、細胞内で産生されるウイルス蛋白を解析する。又、コード領域に一部欠失させるなどして改変を行い、培養液中に粒子を効率よく放出させる系を作り上げる。得られた粒子をクライオ電顕を用いて構造解析すると共に、その免疫原性を調べ、感度の高い抗原抗体検出系を作る一方、ワクチン化をめざす。

C. 研究結果

- (1) HCV の全長にわたる遺伝子をクローン化し、種々の発現を用いて各種の細胞に導入して、そのウイルス個有の蛋白を発現させた（文献 1, 3, 4, 6, 7, 9）。
- (2) 発現させた HCV の NS3 蛋白を詳細に調べ、NS3 のプロテアーゼ活性をもつ為の基本構造を明らかにした。又、NS3 は更に NS3a, NS3b と解裂することを示した（文献 2, 8）。
- (3) HCV のコア蛋白発現と肝発癌に密接な関係

のあることがわかった（文献 5, 10）。

- (4) HEV 遺伝子の ORF2 の N 末端を欠失させて、昆虫細胞で発現させて得た蛋白は、中空粒子として回収され、感染性のある真の粒子と区別できない抗原性をもっていた。
- (5) TTV の ORF1 を昆虫細胞で発現させた。

D. 考察

- (1) HCV 個有の蛋白をその機能の一部を保持する形で得ることができたので、C型肝炎の発症予防、効率のよい診断法の確立、持続感染からの脱却などについて可能性がひらけてきた。
- (2) HEV の中空粒子の産生は、その純度、大量発現、免疫原性、いづれをとっても画期的である。粒子形成にあずかる分子機構の研究へも発展する可能性がある。
- (3) TTV の ORF1 にコードされると思われる蛋白を得ることができたが、その同定はまだできていない。TTV 感染患者血清を用いて調べているが、TTV の遺伝子多型性により容易ではない。

E. 結論

- (1) HCV の NS3 蛋白のプロテアーゼ活性、ヘリカーゼ活性に直接かかわるプロセッシング及び基本構造が明らかになった。
- (2) HEV の感染性粒子と、構造的にも抗原的にも同一の性質をもつ中空粒子を、大量に産生させることができた。
- (3) TTV の ORF1 を発現させた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Aizaki,H., Aoki,Y., Harada,T., Ishii,K., Suzuki,T., Nagamori,S., Toda,G., Matsuura,Y., and Miyamura,T. Full length cDNA of hepatitis C virus genome from an infectious blood sample. *Hepatology* 27, 621-627, 1998.
2. Yamada,K., Mori, A., Seki,M., Kimura,J., Yuasa,S., Matsuura,Y., and Miyamura,T. Critical point mutations for hepatitis C virus NS3 protease. *Virology* 246, 104-112, 1998.
3. Yap,C.C., Ishii,K., Aoki,Y., Aizaki,H., Tani,H., Ueno,Y., Ueda,Y., Matsuura,Y and Miyamura,T. Expression of target genes by coinfection with replication- deficient viral vectors. *J.Gen.Virol.* 79, 1879-1888, 1998.
4. Hiasa,Y., Horiike,N., Akbar,S.M.F.,Saito,I., Miyamura,T., Matsuura,Y., and Onji,M. Low stimulatory capacity of lymphoid dendritic cells expressing hepatitis C virus genes. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 249, 90-95, 1998.
5. Moriya,K., Fujie,H., Yotsuyanagi,H., Shintani,Y., Tsutsumi,T., Ishibashi,K., Matsuura,Y., Kimura,S., Miyamura,T., and Koike,K. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nature Med.* 4, 1065-1067, 1998.
6. Ishii,K., Rosa,M., Watanabe,Y., Katayama, T., Harada,H., Wyatt,C., Kiyosawa, K., Aizaki,H., Matsuura,Y., Houghton,M., Abrignani,S., and Miyamura,T. High titers of envelope neutralizing antibodies correlate with natural resolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 28, 1117-1120, 1998.
7. Aoki,Y Aizaki,H., Shimoike,T.,Tani,H., Ishii,K., Saito,I., Matsuura,Y., and Miyamura,T. A human liver cell line exhibits efficient translation of HCV RNAs produced by a recombinant adenovirus expressing T7 RNA polymerase. *Virology* 250, 140-150, 1998.
8. Shoji,I., Suzuki,T., Sato,M., Aizaki,H., Chiba,T., Matsuura,Y., and Miyamura,T. Internal processing of hepatitis C virus NS3 protein. *Virology* 254, 315-323, 1999.
9. Ishii,K., Tanaka,Y., Yap,C.C., Aizaki,H., Matsuura,Y., and Miyamura,T. Expression of hepatitis C virus NS5B protein: characterization of its RNA polymerase activity and RNA binding. *Hepatology* (in press).
10. Fujie,H., Yotsuyanagi,H., Moriya,K., Shintani,Y., Tsutsumi,T., Takatayama,T., Makuuchi,M., Matsuura,Y., Miyamura,T., Kimura,S., Koike,K. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus core protein in chronic hepatitis. *J. Med. Virol.* (in press).

TTウイルスの分子ウイルス学的解析

分担研究者 岡本宏明 自治医科大学予防生態学助教授

研究要旨

TTウイルスは外殻を持たない、比重 1.35g/cm^3 のウイルスであり、その遺伝子は約 3.9kb の環状1本鎖DNAであることが明らかになった。そして、TTウイルスには数多くのgenotypeが認められ、塩基配列が30%以上異なるウイルス株が少なくとも16種類存在することが判明した。さらに、DNAウイルスでありながら、構造蛋白をコードすると推測されるORF1に超可変領域が認められ、慢性感染例ではquasispeciesの状態となっていることが明らかになり、ある特定のgenotypeに属するTTウイルスの感染と肝疾患との関連性が示された。

A. 研究目的

非B非C型肝炎の候補ウイルスとして、1997年に原因不明の輸血後肝炎患者の血清中から分離同定したTTウイルス(TTV) (Nishizawa et al, Biochem Biophys Res Commun 241: 92-97, 1997)の特徴を分子生物学手法により解明する。

B. 研究方法

1. 全遺伝子構造の解明

既に 3.7kb の塩基配列を決定しているプロトタイプのTTV(TA278株[genotype 1])および、それと核酸配列が大きく異なるTTV変異株(TUS01株[genotype 11])の全遺伝子構造を決定し、両者を比較解析することによりTTV遺伝子の特徴を明らかにする。

2. TTV遺伝子の多様性の解析

TTVは、DNAウイルスであるにも拘わらず、多くの遺伝子型が認められることが明らかになってきており、その多様性の概容を明らかにする。そして、TTVの遺伝子型と肝疾患の病態との関連性について検討する。

3. TTV抗体の測定

TTV粒子に対する抗体測定系を作製し、TTV感染例における抗体測定の意義について検討する。

C. 研究結果

1. TTVのウイルス学的な特徴

TTVは、塩化セシウム溶液中での浮上密度が 1.35g/cm^3 のDNAウイルスであり、界面活性剤(Tween 80)処理によっても浮

上密度に変化が認められないことから、外殻(envelope)を持たないウイルスであることが推測された。TTVは血漿中のみならず、リンパ球や肝臓、胆汁中、糞便中にも存在することが分かった。

2. TTVの遺伝子構造

TTVの遺伝子は約3.9kbの1本鎖(マイナス鎖)DNAで、環状構造をとっていることが明らかになった。ウイルス蛋白をコードする主要な読み取り枠(open reading frame:ORF)として、長いORF(ORF1)と短いORF(ORF2)の2つが認められた。これらのORFはともにゲノムDNAの相補鎖、すなわち+鎖に認められ、プロトタイプTTVのTA278株では、ORF1は770アミノ酸残基、ORF2は150アミノ酸残基をコードしていた。ORF1は構造蛋白としてのヌクレオキャプシド(nucleocapsid)を担っているものと考えられた。そのN末端(約80アミノ酸残基)には、B型肝炎ウイルス(HBV)のコア蛋白のC末端やC型肝炎ウイルス(HCV)のコア蛋白のN末端と同様に、アルギニンに富むドメインが認められた。ORF2はウイルス複製に必要な非構造蛋白を担っているものと考えられた。

3. TTVゲノムの多様性

TTVはDNAウイルスであるにも拘わらず、RNAウイルスに匹敵するほど、遺伝子変異が顕著であった。プロトタイプのTTV(TA278株[genotype 1])および、それと核酸配列が大きく異なるTTV変異株(TUS01株[genotype 11])の全遺伝子構造を決定し、両者を比較解析した結果、非翻訳領域は83%のhomologyを示し保存性が高いが、ウイルス蛋白をコードする遺伝子領域は55%のhomologyを示すに過ぎず

保存性が低く、変異に富んでいることが分かった。このTUS01株ではORF1は761アミノ酸残基、ORF2は156アミノ酸残基をコードしており、TA278株とのアミノ酸レベルでのホモロジーはそれぞれ37%、39%に過ぎなかった。

TTVには、ウイルスDNAの核酸配列が30%以上異なる変異ウイルス株が多数存在し、少なくとも16種類の遺伝子型(genotype)に分類できることが明らかになった。そして、PCR(polymerase chain reaction)法によるウイルスDNAの検出において、標的領域の選定、換言するとプライマーのデザインの仕方が極めて重要であることが分かった。すなわち、genotype 1に合わせて作製した非翻訳領域(noncoding region)のプライマーを用いたPCR(NCR[genotype 1] PCR)では、各種genotypeのTTV全てをほとんど漏れなく検出可能であるため、一般健康人でも90%以上の頻度で陽性と判定されるのに対して、翻訳領域内に位置するN22領域(genotype 1)のプライマーを用いたPCR(N22[genotype 1] PCR)では、1型や2型を主体とする特定の遺伝子型に属するTTVを検出しており、一般健康人での陽性率は我が国では約10~20%であり、米国や英国では数%であった。

Genotype 1のTTVが検出された5つの血清検体について、N22[genotype 1] PCRでのTTV DNAタイターとNCR[genotype 1] PCRでのTTV DNAタイターを比較した結果、N22 PCRでは、ウイルスタイターは $10^2/\text{ml}$ ~ $10^4/\text{ml}$ に分布し、NCR PCRでは、全体的にやや高く、 $10^2/\text{ml}$ ~ $10^5/\text{ml}$ に分布した。そして、N22 PCRでのタイターとNCR PCRでのタイターが一致した検体は5検体中1検体に過ぎず、残りの4検体

はNCR PCRの方が高く、10倍から100倍の値を示した。このような相違が認められた理由を明らかにすべく、保存性の高いgenotypeに共通の非翻訳領域に設定したプライマーを用いて翻訳領域全体をカバーする3.4kbのlong-PCRを行い、その増幅産物をプラスミドベクターに挿入してクローン化したのち、N22領域に相当する部位の塩基配列を決定した。その結果、それぞれの血清検体にはgenotype 1のTTVのほかに、それと塩基配列が47~53%相違し、genotypeを異にする変異株が少なくとも1種類から2種類混在していることがわかった。そして、それら変異株の方が10倍から100倍、ウイルスタイターが高いために、恰もNCR PCRの方が10倍から100倍感度が高いように見えたに過ぎないことが分かった。Genotype 1のクローン化TTV DNA(約3.2kb)を鋳型として、NCR[genotype 1] PCRとN22[genotype 1] PCRでの検出感度を比較した結果、ともに数コピーまで検出可能で同等の感度を示し、両PCR法による検出率の違いはプライマーのgenotype特異性の違いに起因することが確認された。

4. TTVのgenotypeと肝障害

既知のウイルスのなかには、ヒトパピローマウイルス(human papillomavirus : HPV)などのように、数多くのgenotypeに分類され、その型の違いによって病原性や臓器指向性などが大きく異なることが明らかにされているものがある。HPVは塩基配列が既知のものと比較して10%以上異なることを基準にして、現在までに70種類以上発見されている。このウイルスは正常婦人の約10%で感染が認められるが、子宮頸癌との関連性では、16型や

18型、31型、45型など特定のgenotypeが悪性型(high-risk type)とされている。TTVに関しては、上述のように30%以上の塩基配列の違いを分類の基準として、すでに16種類のgenotypeが見いだされているが、それらは氷山の一角に過ぎず、NCR PCRで陽性と判定される検体から分離される変異株を含めると、さらに数多くのgenotypeが存在することが分かってきた。どのgenotypeが肝疾患と関連性が深いかを明らかにすることは、このウイルスを理解するうえで極めて重要であるが、最初に原因不明の輸血後肝炎例から見い出されたTTVのgenotypeである1型はそれらの候補として注目に値する。実際、原因不明の輸血後肝炎患者の5例中3例で、ALT値の変動と並行してTTV DNAが検出され、その3例に感染したTTVのgenotypeはいずれも1型であった。また、1型はC型肝炎ウイルス(HCV)の1b/II型と同様、世界各地に広く分布するTTVの代表的な遺伝子型であることが分子疫学的研究から明らかにされた。

手術時の輸血に伴うTTVの感染状況をN22 PCR法によって調査した結果、37例中18例で輸血後にTTVDNAが陽転し、経過中のピークALT値が非感染者に較べて有意に高い値を示していること(mean±SD: 67.3±48.7 vs. 31.8±23.8 IU/l; p<0.005)、そして輸血後肝炎と診断された4例はいずれもTTV DNA陽転例であったことが明らかになった(4/18 vs. 0/19; p<0.05)。また、既知の肝炎ウイルスの感染が認められない一般供血者を対象としてTTV DNAを検出した結果、肝機能異常群の方が正常群に比べて有意に高い陽性率を示しているが明らかになり(91/581 [15.7%] vs. 62/280[22.1%]; p<0.02)、特定

のgenotypeのTTV感染と肝障害との関連性が示された。

5. Genotype 1 TTVの初感染例におけるTTV抗体の測定

Genotype 1 TTVの一過性感染が認められた非A-G型輸血後急性肝炎例において、genotype 1 TTV粒子に対する抗体を免疫沈降法とPCRを応用して測定した結果、ALTの正常化とTTV DNAの陰性化に伴って、通常のウイルス感染と同様に、宿主免疫応答の現れとしてIgMクラス、次いでIgGクラスのTTV(genotype 1)抗体が出現することが分かった。そして、IgMクラスの抗体は短期間で消失したのに対して、IgGクラスの抗体は少なくとも4年間持続陽性であった。

6. TTVの超可変領域とquasispecies

Genotype 1に属する5つのTTV分離株(TA278, TRM1, TK16, TP1-3, TTVCH1)のORF1およびORF2のアミノ酸配列を対比した結果、ORF2ではほぼ均一であったのに対して、ORF1では中央部に集中して変異が多く認められる領域があり、超可変領域と見なすことができた。その高変異領域のアミノ酸配列を患者血清から分離された10個ずつのTTV DNAクローンについて比較解析した結果、TTVの急性感染例ではほぼ同一であったのに対して、慢性感染例(TTVが持続感染している非A-G型の慢性肝疾患例)では超可変領域に種々のアミノ酸変異が認められるTTV DNAクローンが混在し、いわゆるquasispeciesの状態になっていることが分かった。しかも、後者ではTTVが血中でimmune complexを形成して存在していることが判明した。

D. 考察

TTVは、全遺伝子構造が決定された結果、ヒトDNAウイルスとしてこれまでのウイルスにないユニークな環状構造を有するウイルスであることが明らかになった。DNAウイルスでありながら、顕著な遺伝的多様性を示し、数多くのgenotypeが認められることが分かってきた。そして、TTVはgenotypeによってはサイトメガロウイルスやEpstein-Barrウイルスのようにubiquitousなウイルスではあるが、genotypeの違いによって宿主に対するTTV感染の影響に違いが見られることが明らかになってきた。したがって、まずは、原因不明の肝疾患患者から最初に見いだされ、現在最も関連性が深いと考えられているgenotype 1に限定して、TTV感染と肝疾患の病態との関係を明らかにすることが重要であると考えられる。

E. 結論

TTVは、エンベロープを持たない、約3.9kbの1本鎖DNAをゲノムとするウイルスであり、これまでのウイルスにないユニークな環状構造を有するウイルスであることが分かった。TTVにはDNAウイルスであるにも拘わらず数多くのgenotypeが認められるが、特定のgenotypeのTTV感染と肝疾患との関連性が示された。

F. 研究発表（論文発表）

1. Okamoto, H., Nishizawa, T., Kato, N., Ukita, M., Ikeda, H., Iizuka, H., Miyakawa, Y., Mayumi, M.: Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus(TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatol. Res.* 10: 1-16,

1998.

2. Okamoto, H., Akahane, Y., Ukita, M., Fukuda, M., Tsuda, F., Miyakawa, Y., Mayumi, M. Fecal excretion of a non-enveloped DNA virus(TTV) associated with posttransfusion non-A – G hepatitis. *J. Med. Virol.* 56: 128-132, 1998.

3. Tanaka, H., Okamoto, H., Luengrojanakul, P., Chainuvati, T., Tsuda, F., Tanaka, T., Miyakawa, Y., Mayumi M.: Infection with an unenveloped DNA virus(TTV) associated with posttransfusion non-A to G hepatitis in hepatitis patients and healthy blood donors in Thailand. *J. Med. Virol.* 56: 234-238, 1998.

4. Fujiwara, T., Iwata, A., Iizuka, H., Tanaka, T., Okamoto, H.: Transfusion transmitted virus (letter). *Lancet* 352: 1310, 1998.

5. Ikeda H, Takasu M, Inoue K, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M.: Infection with an unenveloped DNA virus(TTV) in the patients with acute or chronic liver disease of unknown etiology and in those positive for hepatitis C virus RNA. *J Hepatol* 30: 205-212, 1999

6. Okamoto H, Kato N, Iizuka H, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M.: Distinct genotypes of a nonenveloped DNA virus associated with posttransfusion non-A to G hepatitis (TT virus) in plasma and peripheral blood mononuclear cells. *J Med Virol* 57: 252-258, 1999

7. Tsuda F, Okamoto H, Ukita M, Tanaka T, Akahane Y, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M.: Determination of antibodies to TT virus and application to blood donors and patients with post-ransfusion non-A to G hepatitis in Japan. *J*

分担研究報告書

献血を契機に発見されたHCVキャリアの病態とIFN治療に関する研究

分担研究者 日野邦彦 聖マリアンナ医科大学内科学 客員教授

献血を契機に発見されたHCVキャリアの病態
とIFN治療に関する研究

A. 研究目的

近年我が国では、C型肝炎ウイルス（HCV）感染に起因する肝細胞癌死亡率は年々増加傾向にある。HCV感染では60～70%が持続感染（キャリア）に移行し、一部は慢性化して肝硬変、肝細胞癌へと移行することが明らかにされている。しかし、これら多様な病像を呈するHCVキャリアは自覚症状に乏しく、検診ならびに献血時の肝機能検査やHCVAb検査で発見されることが少なくない。したがって、偶然HCVキャリアと判明した例への適切な対応は肝細胞癌への進展予防の上で極めて重要である。最近C型慢性肝炎に対してIFN治療が行われ、有効例では肝細胞癌への進展阻止に寄与している。

本研究では献血を契機にHCVキャリアと診断された例について肝組織所見などの病態を明らかにするとともに、慢性肝炎と診断されIFN治療を施行した例の効果について明らかにする。

B. 研究方法

献血時にHCVAb陽性を告知され受診時にHCVキャリアと確認され、精査目的で肝生検を施行した190例を対象とした。うち54例は自然経過を観察し、91例はIFN治療を行った。肝生検診断はヨーロッパ分類と新犬山分類によるStage分類で行った。HCV量はHCV core Ag検査で行い、ウイルス型は遺伝子型（Genotype）で分類した。IFNの治療効果は、投与終了後持続的にsALT値の正常化とHCVRNAが陰性化した例をComplete response（CR）、いずれか一方の効果を示した例をPartial response（PR）、いずれの効果も得られなかった例をNon response（NR）と判定した。

C. 研究結果

1. 自然経過観察例54例はsALT値が初診時から持続正常であった例（14例）と初診時から少なくとも1年間は正常値であったがその後異常を示した例（9例）ならびに初診時すでに異常値でその後も変動した例（31例）に分類され、初診時の背景因子を比較した（表1）。

表1. 自然経過を観察した供血者由来HCVキャリアの背景
N=54

sALTの推移	持続正常 N=14	正常→異常 N=9	変動 N=31	
観察期間(M)	45.7±16.1 (37-64)	55.4±15.0 (31-63)	54.6±21.7 (19-63)	NS
Age(y.o)	49.1±8.1	50.4±10.2	47.0±13.4	NS
Sex(M/F)	1/13	1/8	13/18	p=0.0258
sALT (IU/L)	21±3 (15-25)	22±7 (15-34)	45±35 (15-209)	p=0.0293
PLT (×10 ⁴ /μl)	21±5 (11-36)	23±4 (16-29)	21±7 (5-42)	NS
Diag				
NS	1			
CPH	13	8	22	
CAH2A		1	6	NS
CAH2B			2	
LC			1	
Stage				
0	1			
1	13	8	26	
2		1	2	NS
3			2	
4			1	
HCVcoreAg (pg/ml)	160±137 (0-409)	291±215 (0-558)	186±200 (0-691)	NS
Genotype				
1b	10	6	22	
2a	2	3	6	NS
2b	2		1	
Mix			2	

それぞれの観察期間は19~64ヶ月で各群に差はなかった。平均年齢にも差はなかったが、性差は初診時sALT値正常例で女性の比率が高かった。sALT値は当然のことながら変動例が高値で、血小板数には差はなかった。

肝生検所見で正常肝と診断されたものはsALT持続正常例の1例に過ぎず、多くは慢性肝炎と診断された。sALT値変動例の肝生検所見は正常例に比し慢性活動性肝炎例が若干多く肝硬変も1例認められたが、推計学上有意差はなかった。Stage分類でもほぼ同様の傾向であった。

各群のHCV core Ag量に差はなく、ウイルス型はいずれの群もGenotype 1bの頻度が高く分布に差はなかった。

2. IFN治療施行例91例の初診時の背景因子は、自然経過観察例に比しsALT値が高く、組織学的進展例が多かった。HCV core Ag量やGenotypeの分布に差はなかった(表2)。IFNの治療効果をみるとCRは22例(24.2%)、PRは12例(13.2%) NRは57例(62.6%)であった。IFN治療効果と投与前の背景因子との関連性を検討すると組織学的進展度の高いCAH2BやLC(Stage3やStage4)では有効率が低かった。また、HCV core Ag量とも相関し高値例で有効率が低く、Genotypeでは1bが2aに比し難治性であった(表3)。

表4にHCV core Ag量とGenotypeとの組み合わせとIFN治療効果との関連を検討した。HCV core Ag量が20pg/ml以下ではいずれのGenotypeでも高率に効果が期待できるが、HCV core Agの増加にともなってGenotype 1bでは効果が激減し、101pg/ml以上ではCRは期待できないと考えられた。一方、Genotype 2aでは21~100pg/mlであっても約半数でCRが期待され、101pg/ml以上でも約1/3の例でCRとなった。したがって、ウイルス量のみならずウイルス型を同定することはIFNの効果予測上重要と考えられた。

表2. IFN治療を施行した供血者由来HCVキャリアの背景
N=91

Age (y.o)	48.1±11.3 (19-64)		
Sex (M/F)	53/38		
ALT (IU/L)	124±117 (15-778)		
Diag	Stage		
NS	2	0	3
CPH	22	1	57
CAH2A	53	2	17
CAH2B	12	3	12
LC	2	4	2
HCV core Ag (pg/ml)	197±231 (0-1010)		
Genotype			
	1a	1	
	1b	63	
	2a	20	
	2b	6	
	Mix	1	

表3. 供血者由来HCVキャリアのIFN治療効果
N=91

	N	CR N=22	PR N=12	NR N=57
Diag				
NS	2	1(50.0)	1(50.0)	0
CPH	22	4(18.2)	3(13.6)	15(68.2)
CAH2A	53	15(28.3)	3(5.7)	35(66.0)
CAH2B	12	2(16.7)	5(41.7)	5(41.7)
LC	2	0	0	2(100)
Stage				
0	3	1(33.3)	2(66.7)	0
1	57	15(26.3)	3(5.3)	39(68.4)
2	17	4(23.5)	2(11.8)	11(64.7)
3	12	2(16.7)	5(41.7)	5(41.7)
4	2	0	0	2(100)
HCV core Ag (pg/ml)				
0-20	19	13(68.4)	0	6(31.6)
21-50	13	5(38.5)	1(7.7)	7(53.8)
51-100	9	2(22.2)	3(33.3)	4(44.4)
101≧	50	2(4.0)	8(16.0)	40(80.0)
Genotype				
1a	1	0	0	1(100)
1b	63	8(12.7)	8(12.7)	47(74.6)
2a	20	12(60.0)	3(15.0)	5(25.0)
2b	6	1(16.7)	1(16.7)	4(66.7)
Mix	1	1(100)	0	0

D. 考察

HCVキャリアの一部は確実に慢性肝炎から肝硬変、肝細胞癌へと進展することが明らかにされている。しかし、その進展は緩徐で自・他覚所見に乏しく自ら受診する機会は少ない。したがって、我が国で200万人を超えると推定されるHCVキャリアの約半数は感染者であることを認識していないと想定されている。最近、肝細胞癌の治療法の進歩は目覚ましく肝移植の道も開けつつあるが、多中心性発癌の問題もあって、なお難治性で死亡率も高い。したがって、HCVキャリアの早期発見、早期治療が最も重要である。幸い、IFNがHCVに著明な抗ウイルス効果を有することからC型慢性肝炎の治療薬として広く用いられるようになり、CR例のみならずPR例でも肝細胞癌進展阻止が立証されている。さて、我が国の血液センターでは世界に先駆けてHCVAb検査をスクリーニングに導入し、輸血後C型肝炎の発症予防に多大な功績を果たしたことは周知のごとくである。同時にHCVAb陽性供血者への告知を行って、精査目的の受診をうながしてきたが、一部の地域を除いてその成果は必ずしも明らかにされていない。今回の研究では供血時にHCVAb陽性と判明し、告知に基づいて受診した190例の病態とIFN治療成績について検討した。HCVキャリアの中には1年以上にわたってsALT値が正常値で推

移する例も存在したが、その一部は経過中異常値を示した。また、受診時すでにsALT値が異常を示し変動を繰り返す例も多く、いずれの例も肝組織学的には慢性肝炎像を示した。したがって、肝硬変や肝細胞癌への予備群ととらえることもでき、嚴重にフォローアップしなければならないと考えられた。

一方、91例に対してはIFN治療を試みた。24.2%はHCVが排除されsALT値も正常化して完治することに成功し、13.2%はHCVの排除またはsALT値の持続正常化の成果を得ることができた。これらの例では将来の肝細胞癌発症予防に寄与したと言える。しかし、62.6%はIFNに治療抵抗性であり、さらなる治療法の確立が望まれる。また、IFN治療効果予測の指標としてHCV core Ag量の測定やウイルス型の同定が有用であり、供血時のHCVAb陽性者に対してこれらの検査も併せて行うことが有用と考えられた。

E. 結論

供血時にHCVAb陽性でかつHCVキャリアと判明した多くはsALT値に関わらず、組織学的に慢性肝炎と診断された。IFNの治療効果は24.2%がCR、13.2%がPRであった。また、IFNの治療効果予測にはHCV core Ag量の測定とウイルス型の同定が有用であった。

表4. 供血者由来HCVキャリアのIFN治療効果
—HCV core Ag量とGenotypeとの組み合わせからみたCR率—

N=91						
	N	1a	1b	2a	2b	Mix
HCV core Ag (pg/ml)						
0-20	19	0/1	5/9 (55.6)	7/8 (87.5)		1/1 (100)
21-50	13		2/8 (25.0)	2/4 (50.0)	1/1 (100)	
51-100	9		1/7 (14.3)	1/2 (50.0)		
101≤	50		0/39	2/6 (33.3)	0/5	

F. 文献

参考文献

- 1) 吉澤浩司, 飯野四郎: ウイルス肝炎診断・予防・治療のてびき. 文光堂1998

論文発表

- 1) Hino, K., Moriya, T., Ohno, N., Takahashi, K., Hoshino, H., Ishiyama, N., Katayama, K., Yoshizawa, H. and Mishiro, S.: Mother-to-infant transmission occurs more frequently with GB virus C than hepatitis C virus. Archives of Virology 143, 65-72, 1998
- 2) 東納重隆, 日野邦彦: C型肝炎ウイルス無症候性キャリアの臨床的, 病理学的検討. 肝臓 39巻7号, 27-32, 1998
- 3) 安田清美, 日野邦彦, 清澤研道, 赤羽賢浩, 袖山 健, 下田和美, 飯野四郎: HBV DNA定量試薬の臨床的検討—DNAプローブ「中外」—HBVの臨床評価—. 医学と薬学 40巻2号, 377-385, 1998
- 4) 高梨美穂, 星野博美, 大内由美, 梁 茂寛, 下田和美, 安田清美, 田中純子, 吉澤浩司, 日野邦彦, 飯野四郎: ECL-IA法によるHBcAb測定の基礎的・臨床的研究. 医学と薬学 40巻3号, 483-494, 1998
- 5) Iino, S., Sato, S., Kumada, H., Toda, G., Ishii, H., Miyake, K., Hino, K., Ichida, T., Akahane, Y., Kiyosawa, K., Kobayashi, K., Hayashi, N., Kuroki, T., Tsuji, T., Sata, M., Sakai, T. and Yano, M.: Involvement of GBV-C/HGV in liver diseases in Japan. Hepatology Research 13, 153-159, 1999

学会発表

パネルディスカッション

- 1) 日野邦彦, 飯野四郎: 肝組織学的進展度からみたC型肝炎に対するIFN治療の効果と問題点. 第2回日本肝臓学会大会, 金沢, 1998. 10
一般演題
- 2) 平賀徳美, 越坂卓也, 梁 茂寛, 前原朋美, 新沼明希, 西岡美和, 大内由美, 下田和美, 妻神重彦, 日野邦彦, 飯野四郎: ELSPA法を用いたHBV core promoter領域における変異の検出法とその特異性. 第2回日本肝臓学会大会, 金沢, 1998. 10

- 3) 狩野吉康, 豊田成司, 山崎 克, 大村卓味, 佐藤隆啓, 菅原昌章, 中村佳代, 松嶋 喬, 富田栄一, 小林 淳, 下田和美, 日野邦彦: HBe抗体陽性無症候性キャリアのCore promoter, Pre coreの変異とHBV DNA量の検討. 第2回日本肝臓学会大会, 金沢, 1998. 10
- 4) 梁 茂寛, 下田和美, 前原朋美, 新沼明希, 平賀徳美, 西岡美和, 大内由美, 妻神重彦, 日野邦彦, 飯野四郎: B型肝炎におけるHBe抗原陰性化後のALT値の推移とpre core, core promoterの変異. 第2回日本肝臓学会大会, 金沢, 1998. 10
- 5) 星野博美, 日野邦彦, 飯野四郎, 高橋和明, 三代俊治: 急性肝炎におけるTTV DNA検出率. 第2回日本肝臓学会大会, 金沢, 1998. 10
- 6) 日野邦彦, 星野博美, 飯野四郎, 高橋和明, 三代俊治: 非A非C型肝炎におけるTTV DNA検出率. 第2回日本肝臓学会大会, 金沢, 1998. 10
- 7) 妻神重彦, 下田和美, 梁 茂寛, 前原朋美, 新沼明希, 平賀徳美, 日野邦彦, 飯野四郎: C型肝炎患者に対するIFN再治療における治療効果に及ぼす背景因子の検討. 第2回日本肝臓学会大会, 金沢, 1998. 10
- 8) 平賀徳美, 新沼明希, 前原朋美, 西岡美和, 岩崎有紀, 大内由美, 梁 茂寛, 下田和美, 妻神重彦, 日野邦彦, 飯野四郎, 越坂卓也: ELSPA法とELMA法を用いたHBV DNA変異株検出系の基礎的検討. 第45回日本臨床病理学会総会, 高知, 1998. 11
- 9) 西岡美和, 平賀徳美, 前原朋美, 新沼明希, 岩崎有紀, 大内由美, 梁 茂寛, 下田和美, 妻神重彦, 日野邦彦, 飯野四郎: TMA法によるHBV DNA測定の臨床的有用性について. 第45回日本臨床病理学会総会, 高知, 1998. 11
- 10) 梁 茂寛, 平賀徳美, 新沼明希, 前原朋美, 西岡美和, 岩崎有紀, 大内由美, 下田和美, 妻神重彦, 日野邦彦, 飯野四郎: B型肝炎の病態とcore promoter/pre core領域の変異との関係. 第45回日本臨床病理学会総会, 高知, 1998. 11
- 11) 高梨美穂, 星野博美, 梁 茂寛, 下田和美, 安田清美, 日野邦彦, 飯野四郎: 電気化学発光 (ECL) 法によるIgM型HBcAb測定の有用性について. 第45回日本臨床病理学会総会, 高知, 1998. 11

- 12) 前原朋美, 平賀徳美, 大内明希, 西岡美和,
大内由美, 岩崎有紀, 梁 茂寛, 下田和美,
日野邦彦, 飯野四郎: Type1bのC型慢性肝
炎に対するIFNの再治療成績—NS5Aの73/
酸変異数との関連—. 第32回日本肝臓学会
東部会, 札幌, 1998. 12

分担研究報告書

報告Ⅰ）地域住民を対象としたHCVキャリア対策の推進とその問題点（続報）

報告Ⅱ）地域住民を対象としたTTVキャリアの頻度およびその背景の検討

分担研究者 佐藤 俊一 岩手医科大学第一内科

協同研究者 石川和克¹⁾、阿部弘一²⁾、松井勝範²⁾、岡野継彦²⁾、
小山富子³⁾、大石 浩³⁾

1)岩手県立大学看護学部、2)岩手医科大学第一内科、

3)岩手県予防医学協会

報告Ⅰ）

地域住民を対象としたHCVキャリア対策の推進とその問題点（続報）

A. はじめに

われわれは1996年4月から昨年度までに、地域住民検診において、肝癌発生の高危険群である40歳以上のHCV感染者（ウイルス血症を有する者）を最も効率的かつ確実に診断する新たな検査方法を考案し、さらにその通知システムの構築を行った。またHCV感染者および一般肝機能異常者を対象とし、超音波検診を含めた肝臓教室を行い住民の肝疾患に対する啓蒙を行うとともに、HCV感染被告知者の医療機関受診率の向上に努めてきた。今年度も基本的に昨年と同様のシステムにより住民検診を継続し行った結果、受診者の総計は全県の対象者のほぼ7%に達した。今回は昨年と本年の検診の結果を総合して報告する。

B. 対象および方法

1996年1月～1998年12月の期間に岩手県予防医学協会で実施した検診を受診した岩手県内の20自治体の住民および7団体の職員、さらに人間ドック受診者のうち、40歳以上の者を対象とした。受診者については本県における各年齢層の人口に占める比率（受診率）、またHCVキャリアと判定された被告知者については医療機関受診の動向についても調査

した。

C. 成績

1) 新検査法によるHCV血症の診断（図1）

昨年度すでに報告したCP14抗体のスクリーニングによる新検査法でHCVの検査を受けた者は総計35,876名で、スクリーニング陽性が572名（1.6%）であった。さらにPHAによる精査で208名、36.4%が陽性、45名、7.9%が陰性、319名、55.8%が判定保留となった。判定保留のうちAmplacor法陽性が237名、74.3%、陰性が82名、25.7%であった。以上からHCVキャリアと判定された者は445名、1.2%であった。

2) 年齢階級別、男女別にみたHCV検査受診率（表1）

1996年1月～1998年12月までに従来のHCV抗体（PHA）検査または新検査法を受けた40歳以上の者は総計51,739名で岩手県全体の人口744,846人に対する受診率は6.9%であった。年齢別にみると45歳以上70歳未満では7.5～8.7%と高率であった。男女別にみると男性が7.5%、女性が6.5%で男性が高率であった。

3) HCV抗体受診率合計の推移（図2）

1996～1997年および1996～1998年の受診率の合計の推移を示した。総計で3.9%から

6.9%へ増加したが、各年齢層における増加の比率はほぼ同様であった。

4) 年齢階級別、男女別にみたHCVキャリア率(表2)

新スクリーニング導入後も含めた1996年1月～1998年12月における受診者のHCVキャリア率は51,739名中614名、1.2%で、新スクリーニング導入後と同率であった。年齢別にみると従来の報告と同様、加齢とともにキャリア率が高率となり、70歳以上では1.9%を示した。また女性が男性に比し幾分高率であった。

5) HCVキャリアにおけるGPT異常率(表3)

40IU/ml以上のGPTの異常値を示したHCVキャリアは総計54.2%であったが、男性が70.1%、女性が40.8%で明らかに男性に高率であった。また年齢層別にみると50歳台が61.2%と高率で、特に男性では78.9%に達した。

6) HCVキャリアの医療機関受診率(表4)

検診でHCVキャリアと診断した者については、1993年から岩手県予防医学協会、岩手県医師会、岩手医大第一内科の密接な連携の基に肝臓病の専門医がいる17医療機関を紹介病院として受診を勧める旨通知している。さらに被通知者が受診した場合には、受診医療機関からその旨返信をもらうこととしている。1998年12月現在の被通知者の受診率は、1,056名中422名、40.0%であった。受診医療機関の内訳は紹介医療機関が207名、49.1%と半数を占めていた。

7) 肝臓教室の実施状況(表5)

1993年12月から1998年3月の期間に岩手県内4つの町村で継続的に肝臓教室を実施した。対象者はHCV抗体陽性者、HBs抗原陽性者および一般肝機能異常者である。ここでは岩手医大第一内科、岩手県予防医学協会の専門医師による肝臓病についての一般的な知識および検診の重要性についての話と受診者の超音波検査を行っている。S町はHCV感染の多発

地区でHCV陽性者の受診率が高いが、他の3町村では一般肝機能異常の受診者が多数を占めた。

8) 各対象例におけるの超音波所見の比較(表6～8)

1日人間ドック受診者15,607名(自治体および団体の任意の住民を対象)、肝臓教室受講者68名およびHCV陽性人間ドック受診者149名における超音波検査所見を比較した。肝臓に所見を有するものはそれぞれ、35.0%、33.8%、40.9%でHCV陽性の人間ドック受診者に高率であった。1日人間ドック受診者の肝臓における主たる所見は脂肪肝(51.5%)であったが、HBV陽性肝癌が1例存在した。肝臓教室受講者では脂肪肝が70.0%とさらに高率となった。HCV陽性人間ドック受診者では脂肪肝は16.4%と前2群に比し低率で、肝臓の実質性変化を示唆する所見の比率が高くなった。

D. 考察

HCVキャリア診断の新検査法導入後も順調に受診率が向上し、本年における総計は昨年までの総計の2倍弱(6.9%)に達した。受診者が増加しても、スクリーニング陽性者率(1.6%)、HCVキャリア率(1.2%)はほぼ一定で、HCVコア抗体陽性の25%ほどは感染既往例であり、やはり一般住民検診において留意しなければならないと考えられた。

HCVキャリアのGPT異常は半数以上に認められ、特に男性では70%に達していた。HCVキャリアのGPT異常の原因のすべてがHCV感染ではないとしても、肝臓における超音波所見は一般住民では脂肪肝が高率であったのに比し、HCVキャリアでは肝実質の変化を示す所見の比率が高くなっている。このことからHCVキャリアは肝硬変、肝癌の高危険群と考えられた。

被通知HCVキャリアの医療機関受診率は40%で昨年までの総計とほぼ同率で、また紹介医療機関受診者が約半数を占め、現場における大きな混乱もみられなかった。今後さらに一般住民の受診率同様、HCVキャリアの

医療機関受診率をも段階的に高める必要があると考えられる。

本年までの検診では幸いに肝癌は発見されなかったが、今後は紹介先での追跡調査により、その後の経過および肝癌発生の有無の prospective study を行う予定である。

報告Ⅱ)

地域住民を対象としたTTVキャリアの頻度およびその背景の検討

A. はじめに

1997年Nishizawaら¹⁾によって輸血後肝炎患者の血清中に新たに発見されたTT virus (TTV) は、その後の追試で、献血者や一般住民にも高頻度に検出されることが明らかとなった。従って輸血以外の感染ルートの有無や肝炎ウイルスとしての特性など今後明らかにされなければならない点が多いと考えられる。今回われわれは一般住民におけるTTV感染の頻度とその背景について検討した。

B. 対象および方法

岩手県の3つの自治体の住民（内陸部X市、沿岸部Y村、山間部Z村）を対象とした。TTV-DNAは既報のOkamotoら²⁾（プライマーA）およびTakahashiら³⁾（プライマーB）の方法を用いPCR法により行った。また同時に抗HAV抗体の測定をradioimmunoassay法により行った。

C. 成績

1) 症例の内訳および背景（表9）

TTV-DNAを測定した症例はX市174名、Y村214名、Z村203名の計594名である。平均年齢は、X市44.4歳、Y村51.7歳、Z村61.6歳で、X市が最も若年齢、Z村が最も高年齢、Y村がその中間で3群間に有意差を認めた。

2) TTV-DNA陽性率（表10）

TTV-DNAの陽性率はプライマーAおよびBでそれぞれX市28.2%、66.1%、Y村33.6%、66.8%、Z村42.9%、83.7%いずれもプライマーBにおける検出率が高率であった。またプライマーAによる検出率ではZ村がX市に比し有意に高率で、プライマーBにおける検出率ではZ村がX市およびY村に比し有意に高率であった。

3) TTV-DNAの有無とGPT異常率（表11）

TTV-DNA陽性例および陰性例におけるGPT異常(≥ 40 IU/l)率はそれぞれX市16.0%、16.3%、Y村11.7%、6.7%、Z村6.3%、7.4%でいずれも有意差は認められなかった。

4) TTV-DNAとHAV抗体の関連（表12）

TTV-DNAの有無とHAV抗体の有無との関連をHAV抗体判定保留例を除いた581例で検討した。全体としてTTV-DNA陽性例は76.8%、HAV抗体陽性例は48.0%であったが、TTV-DNA陽性例ではHAV抗体陽性例が有意に高率であった。

D. 考察

今回の検討から岩手県住民においても多くがTTVウイルスに感染していることが明らかとなった。特にプライマーBによるTTV-DNAの検出率は対象とした自治体すべてで過半数を超しており、Z村では83.7%に達した。またTTVの感染の有無とGPT異常の頻度には明らかな関連がみられず、いずれの自治体においても10%前後を示していた。従って一般住民における検討からはTTVの肝炎ウイルスとしての特性を明らかにすることはできなかった。さらにTTV感染者にはA型肝炎ウイルスに既感染の者が有意に高率であったことから、TTVの感染経路として経口感染も示唆された。

今回対象とした住民の年齢構成には3自治体間で差を認めたことから、TTV感染率の自治体間の差は年齢構成の差を反映しているとも考えられ、加齢によるTTVの感染頻度の増加が示唆された。今後さらに対象者を増やし年齢構成を一致させることにより、地域間の

感染率の差の有無を検討する必要があると考えられる。また感染者のTTVの遺伝子の核酸配列の検討から地域特性さらに肝炎発症との関連も検討されるべきと考えられる。

E. 文献

- 1) Nishizawa et al. : BBRC 241, 92, 1997
- 2) Okamoto et al. : Hepatol Res 10, 1, 1998
- 3) Takahashi et al. : Hepatol Res 12, 233, 1998

関連文献

- 1) 佐藤俊一、鈴木一幸、石川和克、滝川康裕、阿部弘一：劇症肝炎におけるGBV-C/HGVの関与。（分担執筆）第20回犬山シンポジウム「G型肝炎、肝炎ウイルス重感染、B型およびC型肝炎」 31-36, 中外医学社, 1998
- 2) 佐藤俊一、石川和克、阿部弘一、松井勝範：肝炎ウイルス重感染による病態の修飾。（分担執筆）第20回犬山シンポジウム「G型肝炎、肝炎ウイルス重感染、B型およびC型肝炎」 104-109, 中外医学社, 1998
- 3) 松井勝範、石川和克：HCV感染多発地域におけるHCV感染の疫学的分子生物学的研究。岩手医誌 50, 35-46, 1998
- 4) 鈴木一幸、岡本宏明、小野寺誠、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、石川和克、佐藤俊一、猪俣正秋：TTV-DNA陽性および陰性劇症肝炎における発生地域差異。肝臓 39, 410-411, 1998
- 5) 石川和克、阿部弘一、松井勝範、岡野継彦、宮坂昭生、佐藤俊一：C型慢性肝炎のインターフェロン治療における治療前コア蛋白量の変動とgenotype別治療効果の関連。医学と薬学 40, 939-944, 1998
- 6) 石川和克、佐藤俊一、吉田豊、正宗研、

豊田隆謙、高橋恒男、粕川禮司、須藤俊之、小松眞史、石井元康、新沢陽英、高木徹：C型慢性肝炎に対するIFN-β（フェロン®）の投与法別臨床効果—比較的低ウイルス量の症例を対象とした多施設共同研究による検討。医学と薬学 40, 1057-1063, 1998

- 7) 石川和克、阿部弘一、岡野継彦：C型肝炎抗体検査の現状。臨床検査 43, 291-296, 1999

図1. HCVの検査方法

(住民検診：1996～1998, ≥40歳)

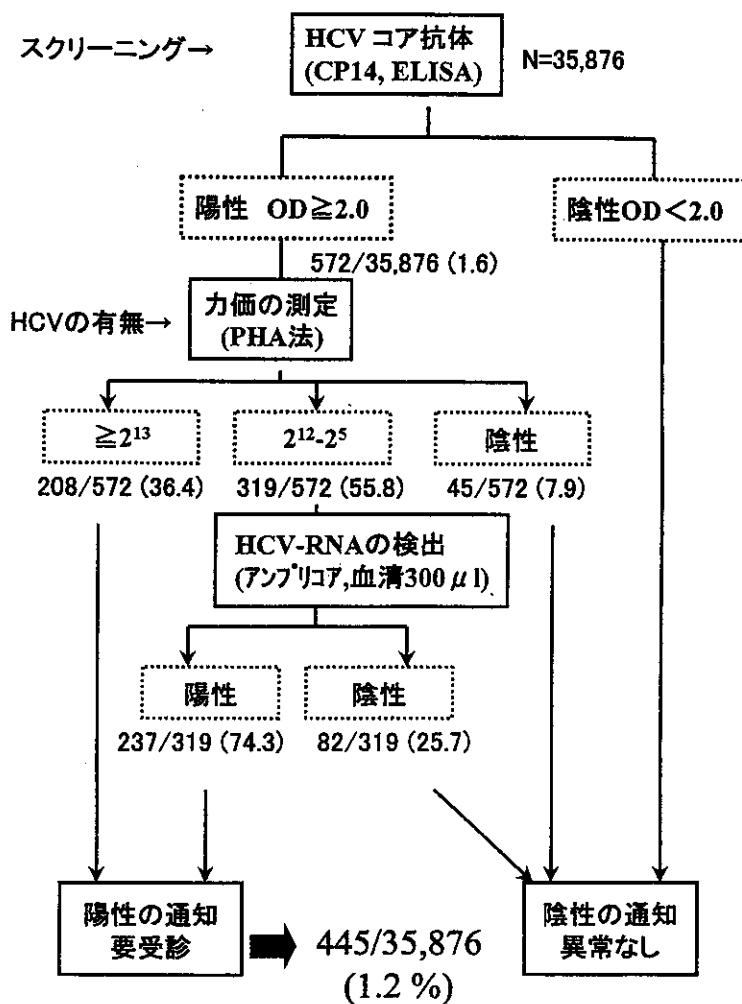


図2 HCV抗体受診率合計の推移

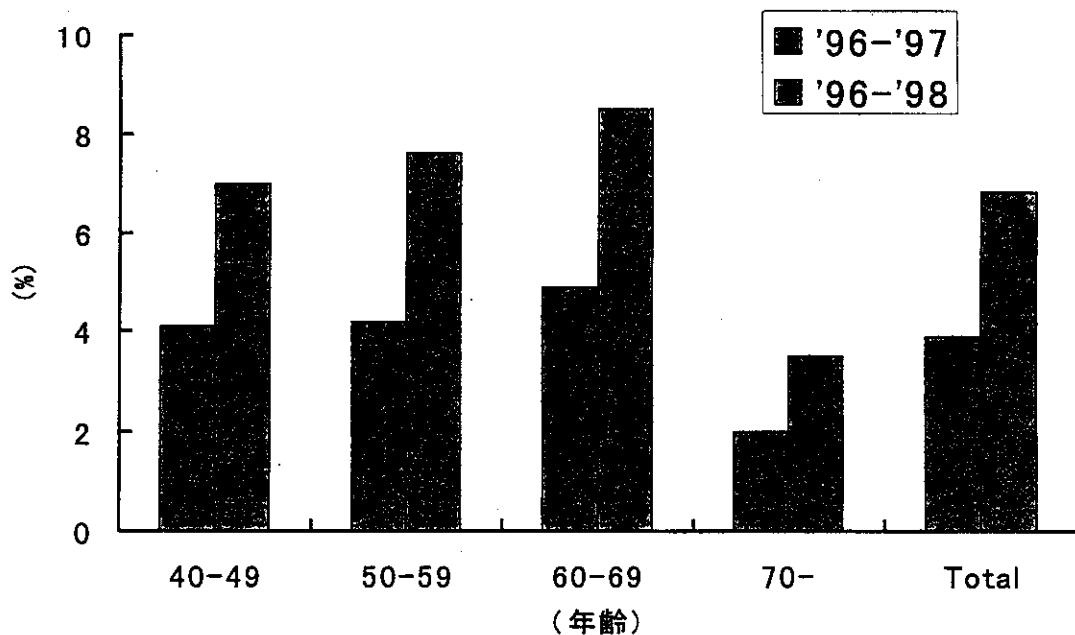


表1. 年齢階級別、男・女別にみたHCV検査受診率
(1996.1~1998.12)

年齢	合計		男性		女性	
	人口	検査数 (%)	人口	検査数 (%)	人口	検査数 (%)
40~44	110,267	6,275 (5.7)	55,362	3,564 (6.4)	54,905	2,711 (4.9)
45~49	100,634	7,609 (7.6)	50,226	4,196 (8.4)	50,408	3,413 (6.8)
50~54	94,579	7,611 (8.0)	44,633	3,905 (8.7)	49,946	3,706 (7.4)
55~59	96,306	7,192 (7.5)	44,267	3,217 (7.3)	52,039	3,975 (7.6)
60~4	98,662	8,546 (8.7)	45,407	3,750 (8.3)	53,255	4,796 (9.0)
65~69	88,140	7,693 (8.7)	40,310	3,528 (8.8)	47,830	4,165 (8.7)
70~	156,258	6,813 (4.4)	59,188	3,345 (5.7)	97,070	3,468 (3.6)
合計	744,846	51,739 (6.9)	339,393	25,505 (7.5)	405,453	26,234 (6.5)

表2. 年齢階級別、男・女別にみたHCVキャリア率

年齢	合計		男性		女性	
	検査数	HCV陽性(%)	検査数	HCV陽性(%)	検査数	HCV陽性(%)
40~49	13,884	95 (0.7)	7,760	58 (0.8)	6,124	37 (0.6)
50~59	14,803	152 (1.1)	7,122	71 (1.0)	7,681	81 (1.1)
60~69	16,239	248 (1.5)	7,278	97 (1.3)	8,961	151 (1.7)
70~	6,203	119 (1.9)	2,735	55 (2.0)	3,468	64 (1.9)
合計	51,739	614 (1.2)	25,505	281 (1.1)	26,234	333 (1.3)

(1996.1~1998.12)

表3. HCVキャリアにおけるGPT異常率
(1996.1~1998.12)

年代	合計			男性			女性		
	HCV(+)	≧40IU/l	%	HCV(+)	≧40IU/l	%	HCV(+)	≧40IU/l	%
40~49	95	51	53.7	58	39	67.2	37	12	32.4
50~59	152	93	61.2	71	56	78.9	81	37	45.7
60~69	248	126	50.8	97	68	70.1	151	58	38.4
70~	119	63	52.9	55	34	61.8	64	29	45.3
計	614	333	54.2	281	197	70.1	333	136	40.8

表4 HCVキャリアの医療機関受診率

受診勧告数	返信数 (%)
1056	422 (40.0)
(発信:H5~H10.11.30現在)	
(受診:H5~H10.12.31現在)	

医療機関別受診者数内訳

紹介 医療機関	受診者数
IM病院	19
CH病院	24
RC病院	15
SR病院	1
HO病院	4
KJ病院	28
MK病院	11
KM病院	5
OH病院	7
SM病院	26
IW病院	7
KK病院	1
HK病院	12
IS病院	24
ES病院	1
KS病院	4
SW病院	18
その他	215
合計	422