

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

# 非A非B型肝炎の予防、疫学に関する研究

（課題番号 H10-新興-11/10080801）

（3年計画の2年目）

平成11年度報告書

総括研究報告書

分担研究報告書

主任研究者	吉澤	浩司
分担研究者	佐藤	俊一
	岡本	宏明
	田中	英夫
	三浦	宣彦
	宮村	達男
	守屋	尚
協力研究者	小西	奎子
	増田	邦義
	三代	俊治
	溝上	雅史
	山本	匡介

平成12年3月

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

# 非A非B型肝炎の予防、疫学に関する研究

（課題番号 H10-新興-11/10080801）

（3年計画の2年目）

平成11年度報告書

総括研究報告書

分担研究報告書

主任研究者

吉澤 浩司

分担研究者

佐藤 俊一

岡本 宏明

田中 英夫

三浦 宣彦

宮村 達男

守屋 尚

協力研究者

小西 奎子

増田 邦義

三代 俊治

溝上 雅史

山本 匡介

平成12年3月

## 主任研究者

吉澤 浩司	総括研究報告書	1
-------	---------	---

## 分担研究者および協力研究者

佐藤 俊一	○地域住民を対象としたHCVキャリア対策の推進 -キャリアの追跡調査-	9
吉澤 浩司	○広島県域および広島市におけるC型肝炎ウイルス検査 実施状況	15
山本 匡介	○佐賀県におけるC型肝炎対策について	22
田中 英夫	○献血で発見されたHCVキャリアの肝細胞癌累積罹患率と、 リスク要因	23
	○大企業におけるHCV抗体検査の実施状況 -松下健康管理センターの取り組み-	26
吉澤 浩司	○HCVキャリアの自然史解明の試み	30
三浦 宣彦	○肝がん死亡の地理的分布 -岩手県、大阪府、広島県および 佐賀県の5年毎の年次推移-	36
守屋 尚	○HCV検診システムの改善案	52
増田 邦義	○B型肝炎院内感染事例における感染源の究明に関する研究	61
守屋 尚	○慢性血液透析医療機関におけるC型肝炎ウイルス感染の 実態調査	69
岡本 宏明	○TTウイルスについての分子ウイルス学的研究	74
三代 俊治	○肝炎ウイルスの新ヴァリエントに関する研究	79
小西 奎子	○輸血に伴うTTV感染について	81
佐藤 俊一	○地域住民におけるTTV肝炎の疫学的検討	84
溝上 雅史	○B型肝炎ウイルスのgenotypeとその臨床的意義に関する研究	88
宮村 達男	○非A非B型肝炎ウイルスの分子ウイルス学的研究	90

総括研究報告書

非A非B型肝炎の予防、疫学に関する研究

主任研究者 吉澤 浩司 広島大学医学部衛生学 教授

研究要旨

1. HCVキャリア対策指針の構築、2. 透析医療施設におけるHCV感染のウイルス、血清学的調査・研究、3. 非B非C型肝炎候補ウイルス（TTV）の分子ウイルス学的研究、4. 非A非B型肝炎ウイルス（HCV、HEVなど）の分子ウイルス学的研究、を4つの柱として、3年計画の2年目の研究を展開した。

1. HCVキャリア対策指針の構築。この目的のために、下記の1)～6)の調査・研究を行なった。1). 1年目に設けた2つのモデル地区（岩手県、広島県）に佐賀県を新たに加えて、それぞれの地区の実情を考慮に入れたHCV検診を推進し、問題点の検証を行なった。2). 職域における検診（企業検診）の実態調査を1年目に引き続いて行ない、問題点の検証を行なった。3). 献血を契機に発見されたHCVキャリア集団を前向きに追跡し、肝発がん例（率）を把握した。4). 献血を契機に発見された自覚症状を伴わないHCVキャリア集団、通院又は入院中の慢性肝疾患患者集団の病態（病期）の年次推移をもとに、これを数理モデル（マルコフの過程モデル）にあてはめ、HCVキャリアの自然史を提示し、併せてこのモデルによって提示された結果の妥当性を実測値と対比して検証した。5). 1970年代から1990年代までの佐賀県、広島県、大阪府、岩手県における市町村別に見た肝がんの標準化死亡比（SMR）の推移を5年ごとに区切って作成提示した。6). 定量域の広い2つのHCV抗体測定系を選定し、これらの測定系がHCV抗体の有無を決定する第1次スクリーニング検査と、HCV抗体価を決定するための第2次検査の両者を兼ね備えた機能を発揮し、HCVキャリア発見のための検査法の簡便化に役立つことを立証した。

2. 透析医療施設におけるHCV感染のウイルス、血清学的調査・研究

今年度から、透析医療施設におけるHCV感染予防の指針作成を旨とした標記調査・研究を新たに追加、開始した。今年度は12の透析医療施設の協力のもとに、合計1,665例についてウイルス、血清学的な調査を行ない、このうちの369例（22.2%）がHCV抗体陽性であるとの予備的調査成績を得た。なお、この集団（コホート）の前向き調査をすでに開始し、今年度内に新規感染率（incidence rate）を得る予定である。

3. 非B非C型肝炎候補ウイルス（TTV）の分子ウイルス学的研究

1). TTVが肝臓および骨髄において増殖していることを立証した。2). 健康人の血清中からTTVの新しい亜型株（new variant ; TTV like mini virus）を分離・同定した。3). TTVのgenotype-1に注目して、輸血量10単位以下の受血者を中心とした追跡調査を継続して行ない、臨床的意義の解明を旨としている。

4. 非A非B型肝炎ウイルス（HCV、HEV）の分子ウイルス学的研究

1). 旧ソ連邦の住民から分離したHCV遺伝子の全塩基配列を決定し、このHCV株がこれまでに同定されていない新しい亜型（genotype）に属することを明らかにした。また、モンゴル、ウズベキスタン、アルタイなどの中央アジア地域には、これまでに知られていないHBVの新しい亜型（genotype）が存在することも併せて明らかにした。

2) HEV遺伝子を昆虫細胞で大量に発現し、HEV抗体検出のための測定系を確立した。3). HCVエンベロープ蛋白のもつ融合能を利用して、細胞のレセプター探しが可能となる知見を得た。

今後は3. 4. に掲げた基礎的研究により得られた知見を順次肝炎ウイルスの分子疫学的調査・研究への応用に生かす予定である。

## 分担研究者

佐藤 俊一	岩手医科大学・ 第一内科	教授
岡本 宏明	自治医科大学・ 予防生態学	助教授
田中 英夫	大阪府立成人病センター 調査部	調査係長
三浦 宣彦	埼玉県立大学・ 情報科学	教授
宮村 達男	国立感染症研究所 ウイルスⅡ部	部長
守屋 尚	広島大学・ 衛生学	講師

## A. 研究目的

本研究は

1. HCVキャリア対策指針の構築、すなわち自覚症状がないまま社会に潜在し続けているHCVキャリアの実態を把握し、その発見から健康管理、治療に至るまでの一連の対策指針を構築すること。

2. 透析医療施設におけるHCV感染のウイルス、血清学的調査・研究を行ない、得られた成果をもとに当該施設における感染予防対策の指針を構築すること。

3. 非B非C型肝炎候補ウイルス (TTV) の分子ウイルス学的研究、すなわち新たに発見されたTTVの分子ウイルス学的、臨床病理学的調査・研究を行ない、その臨床的意義を明らかにすること。

4. 非A非B型肝炎ウイルス (HCV、HEVなど) の分子ウイルス学的研究を行ないウイルス肝炎対策の基礎を築くこと。

の4項目を柱とした調査・研究を基礎医学、臨床医学、社会医学を担当する専門家の協力のもとに行ない、得られた成果を迅速に社会に還元し、保健・医療の向上に役立てることを目的とする。

## B. 研究方法

3年計画の2年目に当たる本年度は、1年目に行なった基礎的調査・研究を量的、質的に拡大して調査・研究を行なった。2

年目からは、HCVキャリア対策のモデル地域に佐賀県を新たに追加し、また、研究項目の中に透析医療施設におけるHCV感染のウイルス、血清学的調査・研究を新たに追加し、計4つの項目を柱とした調査・研究を行なった。

3年目は、2年目にひき続いた調査・研究をさらに拡大して行なうと共に、それまでに得られた成果を社会に還元するための提言としてまとめる。調査・研究は、ウイルス学的、分子疫学的、血清疫学的手法を用いて行なう。なお輸血後肝炎に関する未知の肝炎ウイルス探索のため、3年間を通して受血者の追跡調査を継続して行なう。また、3年目には、チンパンジーを用いた感染実験結果の総括も行なう。

## C. 結果と考察

### 1. HCVキャリア対策指針の構築

3年計画の2年目にあたる本年度は、1年目に行なった基礎的研究を量的、質的に拡大して調査・研究を展開した。すなわち、1) . 地域住民を対象としたHCV検診の推進 2) . 職域における検診 (企業検診) の実態調査と問題点の検証、3) . 献血を契機に発見されたHCVキャリア集団からの肝発がん率とリスク要因の解明、4) . 数理モデルを用いたHCVキャリアの自然史の提示とその妥当性の検証、5) . 各県域ごとの市町村別に見た肝がんの標準化死亡比の年次推移、6) . HCVキャリア発見のための検査システム簡便化の試み、の6項目に関する調査・研究を展開した。

1) . 地域住民を対象としたHCV検診の推進  
初年度に設けた2つのモデル地区 (岩手県、広島県) に、佐賀県を加えた3つの県域を対象とした。

岩手県における40歳以上の受診者総数は、1999年11月までに64,631人に達し、発見されたHCVキャリアの指定医療機関への受診 (初診) 率は、40%以上を維持している。しかし、医療機関受診者のうち、経過観察、又は健康管理のためにひき続き通院している例は61%に止まっており、受診率

の向上、継続通院率（経過観察率）の向上を図ることが今後の課題として残されている。

広島県では、県域におけるHCV検診実施自治体は26市町村にまで拡大し、各市町村ごとに検診受診率の向上をめざしている。また平成10年10月からは、政令指定都市である広島市においても基本健康診査受診者のうちの希望者に対するHCV検診が実施に移され、平成11年3月までの基本健康診査受診者17,087例中10,749例（62.9%）がこれを受診している。なお、この検診システムにより発見されたHCVキャリア269例（受診者の2.5%）の中から肝がん2例、肝硬変8例がすでに見出されており、慢性肝炎と診断された100例も含めて、経過観察、治療が開始されている。

一方、本年度から新たに参加した佐賀県では、すでに平成4年度から30歳以上の地域住民を対象としたHCV抗体検査が行われており、平成9年度までに計161,307人がこれを受診している。同県では、HCV抗体陽性例を要密精検査とし、医療機関への受診（2次検診）をすすめてきているが、2次検診の受診率は、約60%であり、HCV RNA測定率は30%、画像診断受診率は65%であり、今後は、これまでに判明しているHCV抗体陽性者のリストをもとに、HCV RNAの有無を決定する検査を追加導入し、HCVキャリアであることを確定した集団を対象とした組織的な健康管理体制の構築を目ざすこととした。

上記の3県域とも、HCV検診受診率の向上に伴い、今後は、発見されたHCVキャリアの医療機関への受診率の向上、継続通院率（経過観察率）の向上を図ること、また、地域の実情を十分に考慮したうえで、地域ごとにかかりつけ医と肝臓専門医との連携を作り上げていくことが大きな課題として浮上し始めているといえる。

## 2) 職域における検診（企業検診）の実態調査

1年目にひき続き、大阪府下の大企業の健康管理センターにおける検診の実態を調

査した。調査の対象とした健康管理センターでは、HCV抗体検査の受診条件を、通常の検診で肝機能検査に異常が認められ、かつ、これまでにHCV抗体検査を受けたことがないこと、としている。このため、HCV抗体検査受診者の陽性率は、男性で17%、女性で13%と高率になっている。この検診の方式は、労働安全衛生規則により、40歳以上の従業員は毎年肝機能検査を受診することが義務づけられていることによるものであり、分担研究者はこの方式を肯定的に捉えているが、今後、病因論に基づいた肝炎、肝がん対策を合理的に推進していくためには、制度の見直しを含めた再検討を要するものと思われる。

しかし、上述の方式により発見された「肝機能異常を呈するHCV抗体陽性者」の精検受診率がほぼ100%であり、その後の経過観察も行われている点については、高く評価される。

### 3) 献血を契機に発見されたHCVキャリア集団からの肝発がん

献血を契機に発見されたHCVキャリア2,035例（コホート）を、大阪府のがん登録資料との対比によりひき続き追跡した。その結果、6.3年の観察期間内における累積肝発がん例は36例（男性30例、女性6例）に達していることが明らかとなった。また広島県下の病院での前向き調査では累積肝発がん例は920例中6例（すべて男性）に達した。

### 4) HCVキャリアの自然史

献血を契機に発見された自覚症状を伴わないHCVキャリア集団と、通院、又は入院中の慢性肝疾患（慢性肝炎、肝硬変）患者集団の病態（病期）の年次推移の実測値をもとに、これを数理モデル（マルコフの過程モデル）に当てはめて積算し、HCVキャリアの自然史を提示した。その結果を5年間にわたる前向き調査が完了している153例の実測値と対比して検証したところ、本モデルによって示される病態の推移（自然史）は、わずかにunder estimateとなるものの、ほぼ妥当な値を示していること

が立証された。なお、C型慢性肝炎を起点とした病態推移を本モデルにより推計したところ、男性では50歳を越える年齢から累積肝発がん率が高くなるのに対して、女性では60歳を越える年齢層からの累積肝発がん率が高くなる傾向が認められ、これまでの臨床医による経験則と一致した。

#### 5) 市町村別に見た肝がんの標準化死亡比の推移

HCVキャリア対策のモデル地域として選定した佐賀県、広島県、大阪府、岩手県における市町村別に見た肝がんの標準化死亡比（SMR）の推移を1970年代から1995年まで、5年ごとに区切って作成提示した。この提示は、今後、病因論に基づいた肝炎、肝がん対策を推進する際に各県域ごとの重点地区を選定する際に効果を発揮するものと期待される。なお、このことに関しては、SMRを算出する基礎となるデータベースが完成していることから、要請に応じて全国いずれの地区についても提示できる準備が整った。

#### 6) より簡便なHCVキャリア発見のための検査システムの提示

HCV抗体の有無を検査する第1次スクリーニング検査とHCV抗体価の決定のための第2次検査、およびPCR法によるHCV RNAの有無を確定し終えた広島県内のHCV検診受診者計5,123人分の保存血清を用いて、定量域の広い2つのHCV抗体測定系により再測定し、得られた結果を相互に対比した。その結果、検定の対象とした定量域の広い2つの測定系により得られる測定値は、第1次スクリーニング検査と2次検査の両者を兼ね備えた機能を発揮し、HCVキャリア発見のための検査システムの簡便化に役立つことが明らかとなった。

### 2. 透析医療施設におけるHCV感染のウイルス、血清学的調査・研究

今年度から、透析医療施設におけるHCV感染予防の指針作成を旨としたウイルス、血清学的調査・研究を新たに追加し、予備的調査を開始した。今年度は12の透析

医療施設の協力のもとに、合計1,665例についてウイルス、血清学的な調査を行ない、このうちの369例（22.2%）がHCV抗体陽性であるとの結果を得た。また、先行して、一部の透析医療施設において240例の透析患者を1年間にわたって前向きに追跡したところ、6例のHCV新規感染例（2.5/100人年）を見出した。なお、上記の1,665例の患者集団（コホート）を対象とした前向き調査はすでに進行しており、年度内には新規感染率（Incidence rate）および新規感染例におけるキャリア化率を得る予定である。

また、平成11年5月に兵庫県加古川市の透析医療施設において発生したHBV、HCV感染事故の調査過程は、今後同様の事故に遭遇した際の調査のすすめ方の原形（プロトタイプ）となると考えられることから、現地の了承のもとに、肝炎ウイルスの分子疫学的調査担当者との協力により報告書を作成し、掲載した。

### 3. 非B非C型肝炎候補ウイルスの分子ウイルス学的研究

#### 1) TTウイルスの分子生物学的研究

a) TTウイルス（TTV）の急性感染例では、ウイルスのクローンが均一であるのに対して、持続感染例では、ウイルスDNAの超可変領域に種々の変異を有するクローンが混在し、“quasispecies”の状態となっており、流血中で免疫複合体を形成していることが明らかとなった。

b) TTVは、2本鎖の環状DNAを介して肝臓および骨髄で増殖していることが明らかとなった。

c) TTVには少なくとも16種類のgenotypeが存在することが知られている。TTVのプロトタイプである1a型に注目して、輸血量10単位以下の受血者を中心に引き続き追跡調査を行なった。

#### 2) 肝炎ウイルスのnew variantに関する研究

a) 健常人からTTVの新しい亜型株（new variant）を分離同定し、このウイ

ルスの遺伝子長は通常のTTVよりも1 kb短いことを明らかにした。(TTV like mini virusの同定)

b) 旧ソ連邦の住民から分離したHCV 遺伝子の全塩基配列を決定し、このHCVがこれまでに同定されていない新しい亜型(genotype)に属することを明らかにした。

c) チンパンジーの保存血清から genotype E の HBV 株 1 株、未分類の Hepadnavirus を 2 株分離した。また、後者の全塩基配列を決定し、既知のウイルスのそれと比較したところ、これらはチンパンジー固有の Hepadnavirus であることが明らかとなった。

d) 世界各国から集めた HBs 抗原陽性の血清検体を用いて HBV の genotype の解析を行ない、モンゴル、ウズベキスタン、アルタイ等の中央アジア地域にはこれまでに知られていない新しい genotype が存在することを示す成績を得た。HBV の genotype と肝病態との関係の追求は、今後に残された課題であると考えられる。

### 3) 肝炎ウイルス構成蛋白の発現とその応用に関する研究

a) E 型肝炎ウイルス (HEV) 遺伝子を昆虫細胞で発現させて得られる蛋白は中空粒子を形成し、感染性のある真の HEV 粒子と区別できない免疫原性、抗原性を有していることを明らかにした。この中空粒子を大量に発現させて、HEV 抗体検出のための測定系を確立した。この測定系を用いて、国内において発生した急性ウイルス肝炎例への HEV 感染の関与の有無を検証する。

b) HCV エンベロープ蛋白のもつ融合能を利用して、細胞のレセプター探しが可能となる知見を得た。

c) HCV コア蛋白のもつ様々な調節蛋白としての機能を解析中である。

## D. 結論

1. 様々な社会的背景の異なる3つのモデル地区(県域)において、HCV 検診を推進

した。また、1年目に引き続き、職域集団(企業内検診)における肝炎対策の問題点の解明を行なった。

2. 献血を契機に発見されたHCVキャリア集団、慢性肝疾患患者集団を対象とした臨床的経過観察から得られた病期の年次推移をもとに、HCV感染者の自然史を数理モデルとして提示し、その妥当性を実測値と対比することにより検証した。
3. 1970年から1995年までの全国都道府県の市町村別に見た肝がん標準化死亡比の5年ごとの推移を必要とする地区ごとに地図上に表示し、提示できる体制を整えた。
4. 定量域の広い2種類のHCV抗体測定系を検定し、両者とも1回の測定値を得るだけで、第1次スクリーニング検査とHCV抗体価を決定するための2次検査の両者を兼ね備えた機能を発揮することを立証した。
5. 複数の透析医療施設の協力のもとに、HCV感染のウイルス、血清疫学的調査・研究を開始した。
6. TTウイルス(TTV)が肝臓、骨髄で増殖することを立証した。
7. TTV、HCV、HBVの新しい亜型株(new variant)を分離、同定した。
8. HEV蛋白を大量に発現させ、HEV抗体検出のための測定系を確立した。
9. HCVエンベロープ蛋白のもつ融合能を利用して、細胞レセプター探しが可能となる知見を得た。
10. 輸血後肝炎に関する未知のウイルス探索のため、受血者の追跡・調査を継続して行なっている。

## E. 研究発表

### 論文発表

- 1) 吉澤浩司, 肝がん白書 平成11年度報告書. p23-32. 肝炎ウイルスキャリアの動向. 1999.
- 2) 吉澤浩司, 医学と薬学. 41. p5-18. 肝炎ウイルス感染率の推移. 1999.
- 3) 田中純子, 吉澤浩司, Medical Practice. 19. p1429-1433. わが国における急性ウイルス肝



- 炎の発生状況. 1999.
- 4) K.Takahashi, Y.Ohata, K.Kanai, Y.Akahane, Y.Iwasa, K.Hino, N.Ohno, H.Yoshizawa, and S.Mishiro. Archives of Virology. 144. p1299-1308. Clinical implications of mutations C-to-T1653 and T-to-C/A/G1753 of hepatitis B virus genotype C genome in chronic liver disease. 1999.
  - 5) 水井正明、山口和美、鈴木佳寿美、梅谷直子、増島永子、佐伯昌与、高松清美、船津理恵、小西真理恵、藤近和子、入江充、立野順子、宗像壽子、片山恵子、守屋尚、田中純子、吉澤浩司. 血液事業 Blood Programme. 22. p409-417. 献血を契機に発見され、4年以上の追跡が可能であったHCVキャリア献血者253例の解析. 1999.
  - 6) 田中純子、守屋尚、片山恵子、吉澤浩司. 化学療法の領域. 15. p361-368ウイルスキャリアの発見と対策. 1999.
  - 7) 田中純子、守屋尚、水井正明、吉澤浩司. メディコピア. 39. p83-95. 日本人のHCV感染. 1999.
  - 8) T.Moriya, T.Koyama, J.Tanaka, S.Mishiro, H.Yoshizawa. Intervirology. 42. p153-158. Epidemiology of Hepatitis C Virus in Japan. 1999.
  - 9) 守屋尚、田中純子、片山恵子、舛田一成、中西敏夫、中村就一、吉澤浩司. 広島医学. 52. p1053-1057. 検診で発見されたHCVキャリアを対象とした腹部超音波検診. 1999.
  - 10) Ikeda H, Takasu M, Inoue K, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M. J Hepatol 30: 205-212, . 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. 1999.
  - 11) Okamoto H, Kato N, Iizuka H, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. J Med Virol 57: 252-258, Distinct genotypes of a nonenveloped DNA virus associated with posttransfusion non-A to G hepatitis (TT virus) in plasma and peripheral blood mononuclear cells. 1999.
  - 12) Tsuda F, Okamoto H, Ukita M, Tanaka T, Akahane Y, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. J Virol Methods 77: 199-206, Determination of antibodies to TT (TTV) virus and application to blood donors and patients with posttransfusion non-A to G hepatitis in Japan. 1999.
  - 13) Ukita M, Okamoto H, Kato N, Miyakawa Y, Mayumi M. J Infect Dis 179(5): 1245-1248, Excretion into bile of a novel unenveloped DNA virus(TTvirus) associated with acute and chronic non-A to G hepatitis. 1999.
  - 14) Itoh K, Hirakawa K, Okamoto H, Ukita M, Tanaka H, Sawada N, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. Transfusion 39:522-526, Infection by an unenveloped DNA virus associated with non-A to G hepatitis in Japanese blood donors with or without elevated ALT levels. 1999.
  - 15) Akahane Y, Sakamoto M, Miyazaki Y, Okada S, Inoue T, Ukita M, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M. J Med Virol 58: 196-200, Effect of interferon on a nonenveloped DNA virus(TT virus) associated with acute and chronic hepatitis of unknown etiology. 1999.
  - 16) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, Ukita M, Fukuda M, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M.: Virology 259: 428-436, Marked genomic heterogeneity and frequent mixed infection of TT virus demonstrated by PCR with primers from coding and noncoding regions. 1999.
  - 17) Okamoto H, Nishizawa T, Ukita M, Takahashi M, Fukuda M, Iizuka H, Miyakawa Y, Mayumi M. Virology 259: 437-448, The entire nucleotide sequence of a TT virus isolate from the United States (TUS01) : comparison with reported isolates and phylogenetic analysis. 1999.
  - 18) Okamoto H, Ukita M, Nishizawa T: . Intervirology 42: 196-204, A novel unenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic non-A to G hepatitis (Review). 1999.
  - 19) Nishizawa T, Okamoto H, Tsuda F, Aikawa T, Sugai Y, Konishi K, Akahane Y, Ukita M, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi M: . J Virol 73(11): 9604-9608, Quasispecies of TT virus (TTV) with sequence divergence in hypervariable regions of the capsid protein in chronic TTV infection. 1999.

- 20) Itoh K, Takahashi M, Ukita M, Nishizawa T, Okamoto H: J Infect Dis 180: 1750-1751, Influence of primers on the detection of TT virus DNA by polymerase chain reaction. 1999.
- 21) Ishikawa T, Hamano Y, Okamoto H: Infection 27: 298, Frequent detection of TT virus in throat swabs of pediatric patients(letter). 1999.
- 22) Okamoto H, Fukuda M, Tawara A, Nishizawa T, Itoh Y, Hayasaka I, Tsuda F, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi M: J Virol, 74(3): 1132-1139, Species-specific TT viruses and cross-species infection in nonhuman primates. 2000.
- 23) 阿部弘一,岡野継彦,宮坂昭生,佐藤慎一郎,鈴木一幸,佐藤俊一,石川和克: 日本臨床57, 1285-1289, TTV-DNA陽性非A-非G型急性肝炎の臨床像. 1999.
- 24) Ma Komatsu, T Sudo, K Ishikawa, S Sato and the Aomori, Akita and Iwate Areas Viral Hepatitis Research Group: J Gastroenterol Hepatol 14, 675-681, High-dose natural interferon- $\alpha$  therapy for chronic hepatitis C with a high viral load Predictors of efficacy. 1999.
- 25) 石川和克. 岩手県立大学看護学部紀要 1, 1-8, ウイルス肝炎の疫学および感染予防の現状. 1999.
- 26) 阿部弘一,鈴木一幸,小野寺誠,岡野継彦,宮坂昭夫,遠藤龍人,岩井正勝,滝川康裕. 臨床消化器内科 14, 1807-1810, B型肝炎および劇症肝炎における血中HBV-DNAのPre coreおよびCore promoter領域の変異-新しい変異測定キットによる検討. 1999.
- 27) Tanaka H, Tsukuma H. Hepatitis C virus. Infections and Human Cancer. In J. Tooze (eds.) Cancer Surveys Vol33: pp213-235, New York. COLD SPRINGER LABO. PRESS. 1999.
- 28) Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara N, et al. Proc. of the XV International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association, p347, Effectiveness of interferon therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. (Florence). 1999.
- 29) 田中英夫, 津熊秀明. 肝臓白書. 日本の肝がんの特徴-男女別にみた疫学的特徴-. Pp10-17, 日本肝臓学会編. 1999.
- 30) 田中英夫, 津熊秀明, 中出亮 他. 医学と薬学 わが国の慢性肝疾患,肝臓患者の行方-C型肝炎ウイルス感染者から見た現状と将来-pp892-899. 1999.
- 31) 田中英夫. 日本輸血学会雑誌. 45: 532-535, ウインドウ期の献血による受血者のHIV感染リスク. 1999.
- 32) Amano,H, Morikawa,S, Shimizu,H, Shoji,I, Kurosawa,D, Matsuura,Y, Miyamura,T, and Ueda,Y. Virology 256, 280-290, Identification of canary pox virus thymidine kinase gene and insertion of foreign genes. 1999.
- 33) Fujie,H, Yotsuyanagi,H, Mriya,K, Shintani,Y, Tsutsumi,T, Takatayama,T, Makuuchi,M, Matsuura,Y, Miyamura,T, Kimura,S, andKoike,K. J. Med. Virol.59,141-145, Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. 1999.
- 34) Sabile,A, Perlemuter,G, Bono,F, Kohara,K, Demaugre,F, Kohara,M, Matsuura,Y, Miyamura,T, Brechot,C, and Barba,G. Hepatology 30,1064-1076, Hepatitis C virus core binds to apolipoprotein AII and its secretion is modulated by fibrates. 1999.
- 35) Suzuki,R, Suzuki,T, Ishii,K, Matsuura,Y, and Miyamura,T. Intervirology 42,145-152, Processing and functions of Hepatitis C virus Proteins. 1999.
- 36) Nishimura,Y, Kamei,A, Uno-Furuta,S, Tmaki,S, Kim,G, Adachi,Y, Kuribayashi,K, Matsuura,Y, Miyamura,T, and Yasutomi,Y. Vaccine 18, 675-680, A single immunization with a plasmid encoding hepatitis C virus structural proteins under the elongation factor 1- $\alpha$  promoter elicits HCV-specific cytotoxic T-lymphocytes (CTL). 1999.
- 37) Shimoike,T, Mimori,S, Tani,H, Aizaki,H, Matsuura,Y. and Miyamura,T. J. Virol. 73, 9718-9725, Interaction of HCV core protein with viral sense RNA and Suppression of its translation. 1999.
- 38) Koike,K, Shimotohno,K, Okada.S, Okamoto,H, Hyashi,N, Ueda,K, Kaneko,S, Koike,K, Yokosuka,O, Chiba,T, Marusawa,H, Hino,O, Utida,T, Omata,M, Osuga,T, Nojiri,N, Takada,K, Miyamura,T,

- Osuga,T, and Ito,Y. Jpn. J. Cancer Res, 90, 1270-1272, Survey of HBV co-infection in hepatitis C virus-infected patients suffering from chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma in Japan. 1999.
- 39 ) Xing,L, Kato,K, Li,T.C, Takeda,N, Miyamura,T, Hammer,L, and Cheng R.H. Virology 265, 35-45, Recombinant hepatitis E capsid protein self-assembles into a dual-domain T=1 particle presenting native virus epitopes. 1999.
- 40 ) Li,F, Riddell,M.A, Seow,H.F, Takeda,N, Miyamura,T, and Anderson,D.A. J. Med. Virol. 60, 379-386, Recombinant Subunit ORF2.1 antigen and induces of antibody against immunodominant epitopes in the hepatitis E virus capsid protein. 2000.
- 41) Tanaka,Y, Shimoike,T, Ishii,K, Suzuki,R, Suzuki,T, Ushijima,H, Matsuura,Y, and Miyamura,T . Virology Selective binding of HCV core protein to synthetic oligo-nucleotides. (in press)
- 42) Satoh,O, Imai,H, Yoneyama,T, Miyamura,T, Utsumi,H, Inoue,K, and Umeda,M. J. Biochem. Membrane structure of hepatitis B virus surface antigen particle. (in press)
- 43) Li,T.C, Shinzawa,H, Ishibashi,M, Sata,M, Mast,E.E, Miyamura,T, and Takeda,N. J. Med. Virol. A new enzyme-linked immunosorbent assay by using recombinant empty viruslike particles in the detection of antibodies to hepatitis E Virus. (in press).
- 44) Takigawa,S, Ishii,K, Aizaki,H, Suzuki,T, Asakura,H, Matsuura,Y, and Miyamura,T : J. Virol. Cell fusion activity of HCV envelope proteins. (in press).
- 45) 小西 奎子, 上山武史. . 日本臨床57 (6) : 1279-1284, 非A～非G型輸血後肝炎例における新しい感染因子TTVの関与. 1999.
- 46 ) Takahashi K, Brotman B, Usuda S, Mishiro S, and Prince AM. Virology. 267: 58-64 Full-genome sequence analyses of hepatitis B virus strains recovered from chimpanzees infected in the wild: implications for an origin of HBV.c. 2000.
- 47) Samokhvalov EI, Hijikata M, Gylka RI, Lvov DK, and Mishiro S. Virus Genes. (20) 179-183. Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis C virus variant (isolate name VAT96) representing a new subtype within the genotype 2 (arbitrarily 2k). 2000.
- 48) Hijikata M, Takahashi K, and Mishiro S. Virology. 260:17-22..Complete circular DNA genome of a TT virus variant (isolate name SANBAN) and 44 partial ORF2 sequences implicating a great degree of diversity beyond genotypes. 1999.
- 49) Takahashi K, Iwasa Y, Hijikata M, and Mishiro S. Arch Virol Identification of a new human DNA virus (TTV-like mini virus: TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. (in press)
- 50) Mizokami M. Nakano T. Orito E. Tanaka Y. Sakugawa H. Mukaide M. Robertson B.H. FEBS Letters. 450(1-2): 66-71, Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism patterns. 1999.
- 51) Mizokami M. Imanishi T. Ikeo I. Suzuki Y. Orito E. Kumada T. Ueda R. Iino S. Nakano T. FEBS Letters. 450(3): 294-8, Mutation patterns for two flaviviruses: hepatitis C virus and GB virus C/hepatitis G virus. 1999.
- 52) Kato H. Mizokami M. Nakano T. Kodo Y. Dashnyam B. Oyunsuren T. Ueda R. Virus Research. 60(2): 171-9, High prevalence and phylogenetic analysis of TT virus infection in Mongolia. 1999.
- 53) Cao K. Mizokami M. Ohno T. Orito E. Ding X. Ge XM. Huang GY. Ueda R. Ohno T. Ueda R. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 31(1): 21-5, TT virus infection among IVDUs in Southwestern China. 1999.
- 54) M Mori, M Hara, I Wada, T Hara, K Yamamoto, M Honda and J Naramoto. American Journal of Epidemiology. 151: 131-139, Prospective Study of Hepatitis B and C viral infection, Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and other Factors Associated with Hepatocellular Carcinoma Risk in Japan. 1999.
- 55) 院内感染調査委員会. 兵庫県B型肝炎院内感染調査報告書. 1999.

#### F. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業）  
非A非B型肝炎の予防、疫学に関する研究班 分担研究報告書

地域住民を対象としたHCV キャリア対策の推進 - キャリアの追跡調査 -

分担研究者 佐藤俊一 岩手医科大学副学長

研究要旨 1996年から導入した住民検診における、新HCV キャリア検出法によるHCV 検診は順調に推移し、本年度までに40歳以上の対象住民の8.3%が受診した。通知システムによるキャリアの医療機関受診率はほぼ40%以上を維持している。しかし医療機関において継続して管理されているのは61%にとどまっていた。継続受診者の31%が加療の対象となっており、その中には病態の進展をみた例も存在した。今後一般住民の受診率同様、HCV キャリアの医療機関受診率をさらに高め、受診先の医療機関と連携してHCV キャリアを継続して管理できる体制の確立が必要と考えられた。

協力研究者

石川和克 岩手県立大学看護学部教授（岩手医科大学第一内科非常勤講師）  
阿部弘一 岩手医科大学第一内科講師  
小山富子 岩手県予防医学協会第二臨床検査科長

A. 研究目的

われわれは1996年からHCV キャリアの新たな検出方法を導入し、肝癌発生の高危険群である40歳以上の住民を対象にHCV キャリア住民の拾い上げを継続して行ってきた。さらにHCVの通知システムの構築を行い専門医療機関の受診を勧めてきた。また各自治体において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感染被通知者の医療機関受診率の向上に努めてきた。今年度は医療機関受診者の追跡調査と併せて報告する。

B. 研究方法

1996年1月～1999年11月の期間に岩手県予防医学協会で実施した検診を受けた岩手県内の自治体の住民、団体職員および人間ドック受診者のうち、40歳以上の者を対象とし「HCVコ

ア抗体（CP14）によるスクリーニング→HCV抗体力価測定（PHA）→Amplificor法によるウイルス血症の確認」の流れでHCV キャリアの拾い上げを行った。キャリアと診断された者には、岩手県予防医学協会、岩手県医師会、岩手医科大学第一内科の密接な連携の基に肝臓病の専門医がいる17の専門医療機関を指定医療機関とし通知システムにより紹介し、受診勧告を行った。受診した者については医療機関から受診した旨の返信をもらうこととした。さらに医療機関受診者についてはその後の通院状況、病態の推移、加療の有無についての追跡調査を行った。

C. 研究結果

1) 年齢階級別、男女別にみたHCV 検査受診率（表1）

1996年1月～1999年11月までにHCVの検査を受けた40歳以上の者は総計64,631名で岩手県全体の40歳以上の人口777,769に対する受診率は8.3%であった。年齢別にみると50歳台、60歳台が高率で、50～54歳、60～69歳では10%を越えていた。男女別にみると男性が8.9%、女性が7.8%で男性がやや高率であった。

表1. 年齢階級別、男・女別にみたHCV検査受診率

(1996.1~1999.11)

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	95,575	7,345 (7.7)	48,718	4,120 (8.6)	47,397	3,225 (6.8)
45~49	114,817	8,754 (7.6)	57,870	4,822 (8.3)	56,947	3,932 (6.9)
50~54	93,525	9,975 (10.7)	46,153	5,215 (11.3)	47,372	4,760 (10.0)
55~59	91,656	8,868 (9.7)	42,628	4,051 (9.5)	49,028	4,817 (9.8)
60~64	97,238	10,218 (10.5)	44,294	44,481 (10.1)	52,944	5,737 (10.8)
65~69	94,592	9,742 (10.3)	43,075	4,461 (10.4)	51,517	5,281 (10.3)
70~	190,366	9,729 (5.1)	73,532	4,693 (6.4)	116,774	5,036 (4.3)
合計	777,769	64,631 (8.3)	355,790	31,843 (8.9)	421,979	32,788 (7.8)

(1998.10の人口による)

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	16,099	104 (0.6)	8,942	69 (0.8)	7,157	35 (0.5)
50~59	18,843	173 (0.9)	9,266	82 (0.9)	9,577	91 (1.0)
60~69	19,960	280 (1.4)	8,942	101 (1.1)	11,018	179 (1.6)
70~	9,729	171 (1.8)	4,963	81 (1.7)	5,036	90 (1.8)
合計	64,631	728 (1.1)	31,843	333 (1.1)	32,788	395 (1.2)

(1996.1~1999.11)

2) 年齢階級別、男女別にみたHCVキャリア率 (表2)

1996年1月~1999年11月における受診者のHCVキャリア率は64,631名中728名、1.1%で、昨年度より0.1%低下した。年齢別にみると従来の報告と同様、加齢とともに高率となり、70歳以上では1.8%を示した。また女性が男性に比し0.1%高率であった。

3) HCVキャリアにおけるGPT異常率 (表3)

40IU/l以上のGPTの異常値を示したHCVキャリアは総計46.2%であったが、男性が59.2%、

女性が35.4%で男性に高率であった。また年齢層別にみると40歳台が52.9%と高率で、以下加齢とともに減少する傾向を認めこの傾向は男性においてより明らかであった。

4) HCVキャリアの医療機関受診率 (表4)

HCVコア抗体スクリーニング導入前の1993年から1999年11月現在の被通知者の受診率は、1,170名中480名、41.0%であった。受診医療機関の内訳は紹介医療機関が247名、51.5%と過半数を占めていた。

表3. HCVキャリアにおけるGPT異常率

年代	合計			男性			女性		
	HCV(+)	40IU/l $\geq$	%	HCV(+)	40IU/l $\geq$	%	HCV(+)	40IU/l $\geq$	%
40~49	104	55	52.9	69	44	63.8	35	11	31.4
50~59	173	86	49.7	82	50	61.0	91	36	39.6
60~69	280	124	44.3	101	63	62.4	179	61	34.1
70~	171	71	41.5	81	40	49.4	90	31	34.4
計	728	336	46.2	333	197	59.2	395	139	35.4

(1996.1~1999.11)

表4. HCVキャリアの医療機関受診率

受診勧告数	返信数 (%)
1,170	480 (41.0)

(発信:H5~H11.11.19 現在)  
(受診:H5~H11.12.28 現在)

医療機関別受診者数内訳

紹介 医療機関	IM 病院	22
	CH 病院	28
	RC 病院	21
	SR 病院	1
	HO 病院	6
	KJ 病院	30
	MK 病院	17
	KM 病院	5
	OH 病院	12
	SM 病院	27
	IW 病院	8
	KK 病院	1
	HK 病院	12
	IS 病院	25
	ES 病院	1
	KS 病院	10
SW 病院	21	
	その他	233
	合計	480

6) 医療機関受診者の追跡調査

a) 対象となった年代別HCV陽性者数 (表5)

HCVコア抗体スクリーニング導入後の通知者のうち医療機関を受診した253名(男113名、女140名)が追跡調査の対象となった。年代別では60歳代が107名と最も多く、以下70歳代、50歳代の順であった。

b) 医療機関別回答数 (表6)

全体として253名中161名、63.6%の回答率であった。内訳は指定医療機関が133名中78名、58.6%、指定医療機関以外が120名中

83名、69.2%であった。

c) 回答を得られた年代別HCV陽性者数 (表7)

回答を得られた161名の内訳は男75名、女86名で、各年代ともほぼ60%台であった。

d) 通院状況 (表8)

詳細な回答があった154名についての通院状況は、全体として定期的通院が94名、61.0%、初診のみで以後来院せず60名、39.0%であった。男女別にみてもほぼ同率であった。

表5. 対象となった年代別HCV陽性者数

年代	~39	40-49	50-59	60-69	70-79	80~	計
男	5	15	25	37	25	6	113
女	2	10	24	70	29	5	140
計	7	25	49	107	54	11	253

表6. 医療機関別回答数

医療機関	受診者数	回答数	回答率 (%)
指定医療機関	133	78	(58.6)
指定医療機関外	120	83	(69.2)
計	253	161	(63.6)

表7. 回答を得られた年代別HCV陽性者数

年代	~39	40-49	50-59	60-69	70-79	80~	計
男	2 (40)	9 (60)	22 (88)	24 (65)	15 (60)	3 (50)	75 (66)
女	1 (50)	6 (60)	11 (46)	42 (60)	22 (76)	4 (80)	86 (61)
計	3 (43)	15 (60)	33 (67)	66 (62)	37 (69)	7 (64)	161 (64)

(%)

表8. 通院状況

年代	-39	40-	50-	60-	70-	80-	計 (%)
男	2	8	20	23	13	3	69
定期的通院	2	7	11	16	7	0	43 (62.3)
来院せず	0	1	9	7	6	3	26 (37.7)
女	1	6	11	42	21	4	85
定期的通院	1	3	6	22	16	3	51 (60.0)
来院せず	0	3	5	20	5	1	34 (40.0)
計	3	14	31	65	34	7	154
定期的通院	3	10	17	38	23	3	94 (61.0)
来院せず	0	4	14	27	11	4	60 (39.0)

(%)

表9. 定期的受診者への治療と指示事項

年代	-39	40-	50-	60-	70-	80-	計 (%)
男	2	7	11	16	7	0	43
治療有り	0	1	6	4	4	0	15 (34.9)
定検 / 治療無	1	4	5	7	1	0	18 (41.9)
女	1	3	6	22	16	3	51
治療有り	0	1	2	7	4	0	14 (27.5)
定検 / 治療無	1	2	3	11	11	2	30 (58.8)
計	3	10	17	38	23	3	94
治療有り	0	2	8	11	8	0	29 (30.9)
定検 / 治療無	2	6	8	18	12	2	48 (51.1)

(記載無し=13、IFN治療=4 を除外)

(%)

表10. 初診時診断名 (重複回答有り)

年代	~39	40-	50-	60-	70-	80~	計 (%)
HCVキャリア	0	1	6	5	5	1	18 (11.2)
C型肝炎	0	3	1	4	5	0	13 (8.1)
慢性肝炎	3	9	22	49	24	6	113 (70.2)
肝硬変	0	0	1	2	1	0	4 (2.5)
脂肪肝	0	0	1	2	0	0	3 (1.9)
その他	0	1	1	1	1	0	4 (2.5)
記載無し	0	1	2	3	2	0	8 (5.0)
計	3	15	33	66	37	7	161

(%)

e) 定期的受診者への治療と指示事項 (表9)

定期的通院者 94名中、記載無し 13名およびIFN治療を行った4名を除いた77名について受診時の状況を見ると、何らかの治療有りが30.9%、定期検査のみあるいは治療無しが51.1%であった。治療例は男性に多い傾向であった。

f) 初診時の診断名 (表10)

回答を得られた161名の重複回答を許した初診時の診断名についてみると、慢性肝炎が113名70.2%と最も多く、以下HCVキャリア11.2%、C型肝炎8.1%の順であった。肝硬変は4名、2.5%で、肝がんはなかった。

g) 診断名の経年変化の内訳 (表11)

初診時と最終診察時の2つの時点についての記載があった87名について診断名の経年変化の内訳をみると、慢性肝炎が70→65名

と減少し、肝硬変が3→9名と増加していた。

h) 診断名の変化 (表12)

初診時と最終診察時の診断名の変化した例の個々の詳細をみると、C型肝炎→慢性肝炎1名、慢性肝炎→肝硬変6名、慢性肝炎→脂肪肝1名、HBVキャリア(HCV+)→慢性肝炎1名であった。

i) 最終診断名とその背景 (表13)

87名の最終診断とその背景についてみると、平均経過観察期間は肝硬変が59.1ヵ月と最も長く、以下慢性肝炎51.9ヵ月の順で、HCVキャリア、脂肪肝はそれぞれ45.0、44.5ヵ月と短かった。検診時平均年齢は各診断名の間には差はみられなかったが、検診時の平均GPT値は肝硬変が98.7IU/lと最も高値で、以下慢性肝炎65.8IU/l、C型肝炎52.4IU/lの順であった。

表11. 診断名の経年変化の内訳

初診時		最終診察時
HCVキャリア	3	3
C型肝炎	8	7
慢性肝炎	70	65
肝硬変	3	9
脂肪肝	1	2
HBVキャリア	1	0
乳がん	1	1
計	87	87

表12. 診断名の変化

初診時		最終診察時	例数
C型肝炎	→	慢性肝炎	1
慢性肝炎	→	肝硬変	6
慢性肝炎	→	脂肪肝	1
HBVキャリア*	→	慢性肝炎	1

\*(HCV+)

表13. 最終診断名とその背景

最終観察時診断	例数	経過期間(月)	検診時年齢	検診時GPT(IU/l)
HCVキャリア	3	45.0±15.1	68.3±7.4	29.3±14.7
C型肝炎	7	51.4±36.2	66.9±4.1	52.4±35.5
慢性肝炎	65	51.9±41.3	63.5±10.2	65.8±53.5
肝硬変	9	59.1±27.1	62.7±9.2	98.7±37.7
脂肪肝	2	44.5±4.5	69.0±8.0	33.0±1.0
乳がん	1	33.0	42.0	46.0
計	87	52.0±38.5	63.7±10.0	65.9±50.9

#### D. 考察

HCVキャリア診断の新検出法導入後も順調に受診率が向上し、本年は県内の全対象者の

8.3%に達し、50~60歳代では10%を越え順調に推移している。またHCVキャリア率が1.1%と昨年の報告時より0.1%低下したが、新規検

診者に若年者が増加したことによるものと推察される。HCV キャリアの46.2%にGPT異常を認めたが、特に男性では加齢とともに異常率が減少す傾向を認めたことは、昨年度、超音波検査所見でも報告したごとく、脂肪肝など他の因子の存在も考えられ、GPT異常の原因のすべてがHCV感染が原因と断定することはできなが、健常者に比しHCVキャリアのGPT異常は明らかに高率である。かかる点からも超音波検査を含めた専門医療機関での精査および管理の重要性が認識されるべきと考えられる。

一方医療機関受診者の追跡調査では、39%が初診時のみの受診で以後は来院していなかった。HCVキャリアの場合は定期的な受診管理がきわめて重要であり、この点をさらに周知徹底させるため肝臓教室を頻回に行い住民に広く肝臓病の知識を普及させる機会をさらに増やすべきと考えられた。事実、継続受診者の31%は何らかの加療の対象となっており、さらにIFN治療をうけた例も存在した。また経過観察中に病態の進展をみた例が存在し、GPTが高値の例には厳格な管理が必要である。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高め、受診先の医療機関と連携して継続して管理できる体制の確立が必要と考えられる。

## E. 結論

地域住民を対象としたHCVキャリア対策の推進のため1996年から導入した住民検診における、新HCVキャリア検出法によるHCV検診およびその通知システムは順調に推移している。さらに今年度は医療機関受診後のキャリアの追跡調査を行った。

- 1) 検診受診者は40歳以上の対象住民の8.3%に達した。
- 2) 通知システムによる医療機関受診率は41%であったが、うち継続受診者は61%にとどまっていた。
- 3) 継続受診者の31%が何らかの治療を受けていた。
- 4) 医療機関の継続受診者のなかにはIFN治療例、や病態の進展をみた例が存在した。
- 5) 今後HCVキャリアの医療機関受診率のさらなる向上およびその後の継続受診の徹底が

必要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 阿部弘一、岡野継彦、宮坂昭生、佐藤慎一郎、鈴木一幸、佐藤俊一、石川和克：TTV-DNA陽性非A-非G型肝炎の臨床像。日本臨床57, 1285-1289, 1999
- 2) Masafumi Komatsu, Toshiyuki Sudo, Kazuyoshi Ishikawa, Shunichi Sato and the Aomori, Akita and Iwate Areas Viral Hepatitis Research Group : High-dose natural interferon- $\alpha$  therapy for chronic hepatitis C with a high viral load : Predictors of efficacy. J Gastroenterol Hepatol 14, 675-681, 1999
- 3) 石川和克：ウイルス肝炎の疫学および感染予防の現況。岩手県立大学看護学部紀要1, 1-8, 1999
- 4) 阿部弘一、鈴木一幸、小野寺誠、岡野継彦、宮坂昭夫、遠藤龍人、岩井正勝、滝川康裕：B型肝炎および劇症肝炎における血中HBV-DNAのPre coreおよびCore promoter領域の変異—新しい変異測定キットによる検討。臨床消化器内科14, 1807-1810, 1999

### 2. 学会発表

- 1) TTウイルス(TTV)の重感染を認めた慢性B型、C型肝炎の臨床像の検討。阿部弘一、市川智子、岡野継彦、宮坂昭生、佐藤慎一郎、中村篤志、稲葉宏次、松井勝範、鈴木一幸、佐藤俊一、石川和克 第85回日本消化器病学会総会日消誌96,suppl. A257, 1999
- 2) 岩手県の住民検診におけるTTV-DNA陽性率：第2世代および第3世代のprimerを用いた検出率および地域間での比較検討。岡野継彦、阿部弘一、市川智子、宮坂昭生、佐藤慎一郎、松井勝範、鈴木一幸、佐藤俊一、石川和克 第35回日本肝臓学会総会 肝臓 .40, suppl. 244, 1999
- 3) 岩手県の4地域におけるTTV-DNA陽性率とgenotypeの比較検討。岡野継彦、阿部弘一、熊谷一郎、市川智子、宮坂昭生、佐藤慎一郎、小野寺誠、遠藤龍人、加藤章信、鈴木一幸、石川和克 第164



- 回日本消化器病学会東北支部例会 日本消化器病学会東北支部例会誌 1999 年第 2 号, p49, 1999
- 5) 発症 6 カ月前から TTV-DNA の検討が可能であった非 A-G 型急性肝炎の一例. 宮坂昭生、阿部弘一、熊谷一郎、市川智子、岡野継彦、佐藤慎一郎、小野寺誠、遠藤龍人、加藤章信、鈴木一幸、石川和克. 第 164 回日本消化器病学会東北支部例会 日本消化器病学会東北支部例会誌 1999 年第 2 号, p49, 1999
- 6) 献血者における TT ウイルスの陽性率について. 中村秀一、春川啓文、小原健良、松田勲、渡部佳子、石川和克. 第 75 回日本輸血学会東北支部例会
- 7) 岩手県の献血者における TT ウイルスの陽性率について. 中村秀一、春川啓文、小原健良、松田勲、石川和克. 第 23 回日本血液事業学会総会 血液事業 22, 303, 1999
- 8) 住民検診における TTV-DNA と HA 抗体の陽性率の比較検討. 岡野継彦、阿部弘一、熊谷一郎、市川智子、宮坂昭生、佐藤慎一郎、小野寺誠、遠藤龍人、加藤章信、鈴木一幸、石川和克. 第 3 回日本肝臓学会大会. 肝臓 40, suppl(2) 195, 1999
- 9) 献血者における TT ウイルスの陽性率について (第 2 報). 春川啓文、中村秀一、小原健良、松田勲、渡部佳子、石川和克. 第 76 回日本輸血学会東北支部例会

厚生科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業）  
非A非B型肝炎の予防、疫学に関する研究班 研究報告書

広島県域および広島市におけるC型肝炎ウイルス検査実施状況

主任研究者 吉澤 浩司<sup>1)</sup>  
研究協力者 田中 純子<sup>1)</sup>、守屋 尚<sup>1)</sup>、片山 恵子<sup>1)</sup>、  
水井 正明<sup>2)</sup>、中村 就一<sup>3)</sup>、松岡 俊彦<sup>3)</sup>

- 1) 広島大学医学部衛生学
- 2) 広島県赤十字血液センター
- 3) 広島県環境保健部健康対策課

研究要旨：広島県では、行政、県医師会、大学の3者から成る広島県地域対策協議会（県地对協）の事業の一環として平成4年度（1992年）から、地域住民健診にHCV検査を取り入れ、検査の手順、結果の判定方法、通知方法および発見後の健康管理のあり方などについての検討を行なっている。今回は、平成4年から7年間にわたる26市町村の成績のうち、県地对協を通じて提示した健診システムに従って最終的にC型肝炎ウイルスの有無を判別して通知を行なっている地区の成績を集計した。その結果、献血年齢を超える70歳代および80歳代（昭和元年以前出生の世代）のHCV抗体陽性率は15%を超え、それ以下の若年層に比して高い値を示すこと、HCV抗体陽性者全体の約71%がHCVキャリアと判定されることが明らかとなった。

一方、政令指定都市である広島市においては、平成10年度秋（1999年）より、基本健康診査受診者（40歳以上）の希望者に対し、C型肝炎ウイルス検査を実施することが可能となった。この健診はC型肝炎ウイルスの有無を判別後に通知を行なうという県域と同様のシステムに従って実施されている。この健診システムにより、すでに肝がん2名、肝硬変8名が見いだされている。

広島県域におけるHCV健診

協を通じて提示した健診システムに従って最終的にC型肝炎ウイルスの有無を判別して通知を行なっている地区の成績を集計した。

A. 研究目的

肝炎・肝がんの対策を目的としたC型肝炎ウイルスキャリア（HCVキャリア）発見のためのHCV検査を住民健診に取り入れるために、広島県では、広島県地域保健対策協議会（県地对協）に参加する行政、医師会、大学の3者の協力の下に平成4年度（1992年）から、検査の手順、結果の判定方法、通知方法および発見後の健康管理のあり方などについての検討を行なってきた。今回は、平成4年から7年間にわたる26市町村の成績のうち、県地对

B. 研究方法

(1) 対象

平成4年度（1992年）から平成10年度（1998年）にHCV健診を実施したことが確認されている県内26市町村のうち、提示した健診システムにしたがって健診を実施し、C型肝炎ウイルスがいるかいないかという判定まで最終的に行なった17市町村の重複を除いた40歳以上の受診者11,360人を解析の対象とした。

(2)方法

県地对協を通じて提示した健診システムのフローチャートを図-1に示す。

広島県では、HCV抗体測定による第一次スクリーニング、二次検査（HCV抗体価の測定）、必要に応じてPCR法によるHCV RNAの検出を行うことにより、最終的に「現在C型肝炎ウイルスに感染している」群と、「C型肝炎ウイルスに感染していない群」とに判別し図-1に示した①～⑤の番号表示を付して通知するシステムをとっている。

ここで「現在C型肝炎ウイルスに感染している」群とは、HCV抗体価が $2^{13}$ PHA価以上あるいは $2^{12}$ PA価以上の高力価陽性を示したものの、あるいはHCV RNA陽性であることを確認したもの（図-1中の①②）を示している。

受診率を算出する際の市町村別人口は、

1995年の人口動態統計資料の中から、この時点における40歳以上の人口を抽出して用いた。

C. 研究結果

(1) 市町村別にみたHCV検査実施数

平成4年度（1992年度）から平成10年度（1998年度）にHCV検診を受診したことが確認されている市町村別検診受診者数を表-1に示す。

広島県では、平成10年度までに広島市を除いた26市町村においてHCV検診が実施に移されている。このうち、図-1に示した健診システムの第一次スクリーニングをHCV PHA法により行い、最終的にHCVウイルスの有無の判定まで行なっているのは17市町村、重複を除いた受診者数は計11,360人であった。

図-1

C型肝炎ウイルス検査の指針

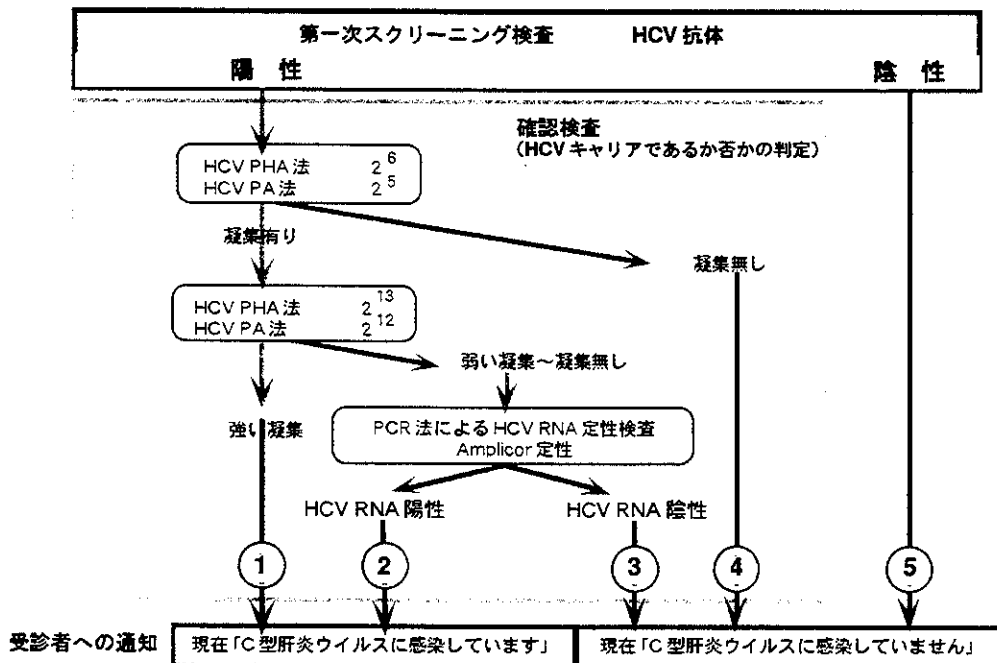


表-1

## 市町村別にみたHCV検査実施数

広島県

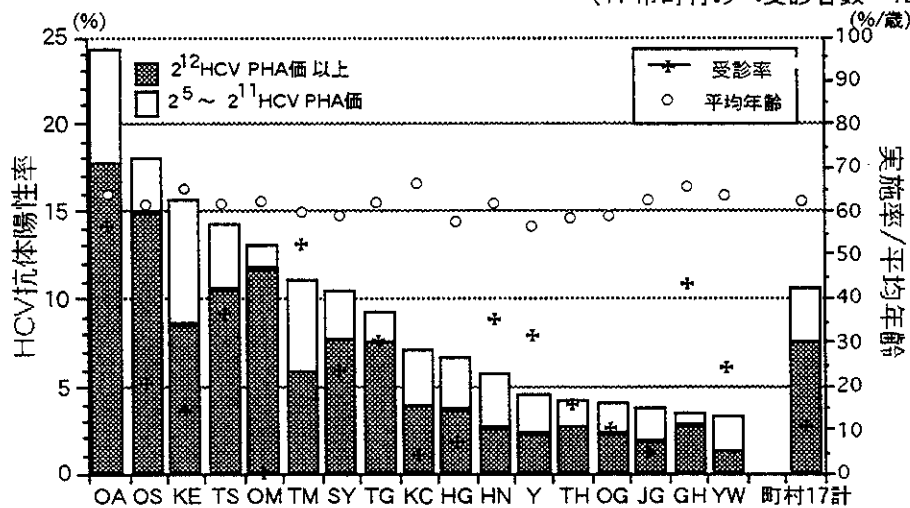
町村名	4	5	6	7	8	9	10 (年度)	
SG	380	246	192	193	181	182	183	
FN	322	136	131	118	102	97	.	
MS	621	.	.	.	.	.	.	
DW	.	85	11	75	78	89	97	EIA法
KS	.	220	222	930	292	255	.	
FT	.	.	106	92	94	98	78	
TS	.	243	326	674	205	177	171	
OA	.	154	1,069	669	123	80	.	
YW	153	.	.	.	.	.	.	
10 OG	.	641	.	.	.	.	.	
OM	.	162	.	.	.	.	.	
Y	.	.	225	295	201	90	39	
OS	104	378	164	75	.	.	.	
TH	.	.	.	183	117	95	.	PHA法
TM	.	.	.	624	76	167	.	
HN	.	.	.	.	548	128	97	
KE	.	.	.	.	235	108	85	
KC	.	.	.	.	.	.	180	
TJ	.	.	.	.	.	.	2,273	
20 GH	.	.	.	.	.	.	913	
HG	.	.	.	.	.	.	456	
JG	.	.	.	.	.	.	210	
SR	.	.	.	.	.	.	324	
YU	.	.	.	136	199	232	.	資料未着
TH	.	.	.	.	.	419	183	集計中
NK	.	.	.	.	546	511	.	
合計	1,580	2,265	2,446	4,064	2,997	2,728	5,289	21,369

図-2

## 市町村別にみたHCV抗体陽性率、受診率および平均年齢

'92~'98年 受診者数 11,360

(17市町村のべ受診者数 12,668)



## (2) 受診率

17市町村別のHCV検査受診率を図-2に示す。

対象地区全体における40歳以上の該当人口104,063人中11,360人がHCV検査を受診している(受診率は当該人口の10.9%)。

また、いずれの市町村においても平均年齢は60歳前後であり相違は見られなかった。

## (3) 出生年別にみたHCV抗体陽性率

出生年から換算して得た1995年時点の年齢別にみたHCV抗体陽性率を図-3に示す。

受診者計11,360人であり、HCV抗体陽性率は10.6%(95%信頼区間:10.0~11.2%)と高い値を示したが、これは市町村別にみた献血者のHCV抗体陽性率の基礎資料をもとに、