

臓 41,Suppl.(2) A383, 2000

- 8) 当科における 1983 年と 1999 年に多発した急性 A 型肝炎の臨床的・分子生物学的検討 宮坂昭生、阿部弘一、熊谷一郎、佐藤彰宏、岡野継彦、稲葉宏次、佐藤慎一郎、遠藤龍人、加藤章信、鈴木一幸、石川和克 第 33 回日本肝臓学会東部会 2000.11.30-12.1 東京 肝臓 41 Suppl(3) A519, 2000

- 9) A 型肝炎ウイルスと EB ウイルスの重

感染による急性肝炎の 1 例 宮坂昭生、近藤公亮、佐藤彰宏、佐藤 亮、橋本康冬、小野寺誠、佐藤慎一郎、熊谷一郎、岡野継彦、阿部弘一、鈴木一幸、石川和克 第 169 回日本消化器病学会東北支部例会 2001.2.17 仙台 日本消化器病学会東北支部例会誌 2001 年第 1 号, p44, 2001

## ※ 肝臓教室の実施

### 1) 設立までの経緯

われわれは以前に HCV 感染の多発地区で肝がん死亡が高率な岩手県 S 町 A 地区について報告したが、当初この地域の住民に対し肝疾患についての正しい知識を与え、検診の継続受診と必要時には積極的に医療機関の受診を勧める目的で 1993 年に「肝臓教室」を開始した。実施内容は肝臓専門医による肝疾患についての平易な解説と受講者の採血検査および超音波検査で、定期的に行うこととした。教室の実施は S 町の保健婦が中心となり、この地区の住民に教室開催の旨を周知させ希望者を集め行った。対象者を HCV キャリアに限ると教室受講者が周囲から偏見や誤解を受ける可能性に配慮し、検診で HBV 陽性の者、HCV 陽性の者および軽度の肝機能異常の要経過観察者（GPT 値が 40~60IU/L で医療機関未受診者）を主な対象とした。また肝機能正常の受講のみの希望者も一部含まれていた。その後 S 町にない Y 村、N 村、I 村においても同じ内容で順次肝臓教室を開催し、住民の啓蒙につとめている。

### 2) 実施状況（表 1）

肝臓教室の実施状況を表 1 に示した。HCV の感染多発地区である S 町では 1993 年~1996 年まで 4 年間継続して行い、受講者数はのべ 435 名となり、HCV 陽性者がほぼ 80%を占めていた。HCV 陽性の多くの者が地元の県立病院を中心とした医療機関で管理されることとなり大きな成果を上げたものと考えている。

Y 村、N 村においても 1994 年~1999 年まではほぼ毎年開催しているが、これらの地区のべ受講者数はそれぞれ 291 名、177 名で、HBs 抗原陽性者が 10%台を占めていたが、HCV 陽性者は 3%未満であった。I 村では 1996 年、1 回のみの開催であったが大部分が HCV、HBV 陽性以外の肝機能異常の受講者であった。

表 2、3 に 1999 年に Y 村および N 村にて行った超音波検査の所見を示した。全体として男性 35 名、女性 34 名、計 69 名の受診者中、43.8%が有所見者であった。全受診者中最も多い所見が脂肪肝で 17.4%を占め、以下腎嚢胞 13.0%、肝嚢胞および胆のうポリープ 8.7%の順であった。

### 3) 考察

当初 S 町住民の HCV 感染の管理を目的として開始した肝臓教室は、S 町においてはほぼ目的を達成することができた。その後の Y 村および N 村における開催教室では、HBV 感染者に感染の事実だけでは心配ないことをほぼ周知させることができた。従って S 町以外の自治体における肝機能の軽度異常者は超音波検査の結果からも脂肪肝の占める割合が高くなっていると考えられる。われわれが以前に人間ドック受診者の HCV 陰性と陽性の超音波所見について報告した結果でも、肝臓の有所見者はそれぞれ 35%、41%で、HCV 陽性者に高率であった。さらに前者では脂肪肝が 52%を占めていたが後者では 16%と低率で、かつ脂肪肝以外の肝の実質性の変化を示唆する所見の比率が高くなっていた。脂肪肝患者の指導

もむろん重要ではあるが、当初の目的である肝炎ウイルスキャリアの管理をよりきめ細かく遂行するという点から今後肝臓教室のあり方および開催方法を再検討するべきと考えられる。

表1. 肝臓教室の実施状況および受診者数  
(1993.12~2000.3)

市町村名	対象者	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
S町	HCV抗体陽性者	140	68	20	114			
	HBs抗原陽性者	0	4	1	0	N.D	N.D	N.D
	肝機能異常者	18	10	17	43			
	計	158	82	38	157			
Y村	HCV抗体陽性者		4	3	0	0	0	1
	HBs抗原陽性者	N.D	12	9	4	0	6	2
	肝機能異常者		52	59	22	25	52	40
	計		68	71	26	25	58	43
N村	HCV抗体陽性者		0	5		0	0	0
	HBs抗原陽性者	N.D	3	4	N.D	14	2	8
	肝機能異常者		25	22		29	47	18
	計		28	31		43	49	26
I村	HCV抗体陽性者				1			
	HBs抗原陽性者	N.D	N.D	N.D	1	N.D	N.D	N.D
	肝機能異常者				60			
	計				62			

N.D:実施せず

表2. 年齢別男女別超音波有所見者

年齢	男性(%)	女性(%)	計(%)
~29	0	0	0
30~39	1/1 (100)	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)
40~49	4/8 (50.0)	2/6 (33.3)	6/14 (42.9)
50~59	2/7 (28.6)	6/11 (54.5)	8/18 (44.4)
60~69	6/17 (35.3)	4/9 (44.4)	10/26 (38.5)
70~79	2/2 (100)	2/6 (33.3)	4/8 (50.0)
80~	0	0	0
合計	15/35 (42.9)	15/34 (44.1)	30/69 (43.8)

表3. 臓器別男女別超音波所見

	男性(%)	女性(%)	計(%)
肝臓			
脂肪肝	7 (20.0)	5 (14.7)	12 (17.4)
嚢胞	1 (2.9)	5 (14.7)	5 (8.7)
血管腫	0	1 (2.9)	1 (1.4)
胆のう			
ポリープ	3 (8.6)	3 (8.8)	6 (8.7)
結石	2 (5.7)	1 (2.9)	3 (4.3)
腺筋腫症疑	2 (5.7)	0	2 (2.9)
腫瘍	0	1	1
拡張胆管	1	0	1
腎臓			
嚢胞	7 (20.0)	2 (5.9)	9 (13.0)
その他			
副腎腫瘍	0	1	1

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  
分担研究報告書

広島市におけるC型肝炎ウイルス検査実施状況

分担研究者 田中 純子 広島大学医学部衛生学 講師  
研究協力者 吉澤 浩司、片山 恵子、熊谷 純子、小宮 裕  
辰巳 俊見

研究要旨

広島市における基本健康診査受診者を対象として、希望者に対しHCV検査を導入したところ、平成10年度（1999年度）下半期～平成11年度末（2000年度）までに同検査を受診した54,689人中30,341人（50.5%）がHCV検査を受診した。

HCV抗体の有無を検査する第一次スクリーニング検査によるHCV抗体陽性者は2,962人（9.8%）であったのに対して、凝集法による第二次検査によるHCV抗体陽性者は1,231人（4.1%）であった。なお、最終的にHCVキャリアと判定されたのは、732人（2.4%）であった。HCVキャリアと判定された732人のうち、医療機関への受診が確認されたのは449人（61.3%）であり、このうち、慢性肝炎と診断されたのは283人（63%）、肝硬変と診断されたのは17人（3.8%）であった。なお、肝がんは男性2例、女性1例、計3例見いだされている。

この検診により発見されたHCVキャリアのHCV検診受診前の通院・治療状況の調査から、すでに肝疾患患者として通院し、治療を受けていたのは62人（13.8%）であった。一方、今回のHCV検診により初めてHCVキャリアと判明したと答えたのは335人（74.6%）と高率であることが明らかとなった。

以上の成績は、第一次スクリーニング検査の検査方法について再考する必要があること、潜在するHCVキャリアを見いだすためのHCV検診を実施することは有効であることを示していると考えられた。

**A. 研究目的**

広島市では基本健康診査受診者（40歳以上）のうちの希望者を対象として、平成10年度（1999年度）下半期より、C型肝炎ウイルス検査が実施に移されている。検査の手順は広島県がすでに導入・実施していると同様の方法を用い、最終的にウイルスがいるかないかまでを判定し、受診者に通知している。

本報告では12年3月末（平成11年度）ま

でに得られた成績を集計し、住民を対象としたC型肝炎ウイルス検診実施の有効性と問題点とについて考察することを目的とする。

**B. 研究方法**

(1) 対象

平成10年10月から平成12年3月までの広島市の基本健康診査受診者計54,689人のうちC型肝炎ウイルス検診を希望した計

30,341人（55.5%）を対象とした。

(2)方法

HCV抗体検査は、

- 1) 抗体の有無を検査する第一次スクリーニング検査、
- 2) 凝集法によるHCV抗体価決定のための第二次検査、
- 3) 必要に応じて、PCR法によるHCV RNAの有無の確定

を行い、最終的にC型肝炎ウイルスがいる（HCVキャリア）か、いないかの判定を行なった上で通知をした。

基本健康診査受診者のうちC型肝炎ウイルス検診を希望した場合、本人負担分として1000円を徴収した。また、原則として同一人につき（生涯に）1回限りの受診とした。

C. 結果と考察

年齢別にみたC型肝炎ウイルス検診受診者数を図-1に示す。

C型肝炎ウイルス検診受診者は30,341人でこれは広島市の40歳以上の人口の5.9%にあたる。年齢階級別に受診者数を見ると60歳以上の年齢層におけるHCV検診受診者数が多く、各年齢層の人口に占める割合も60歳以上では8%を超える値となっている。

図-2に、検診実施方法を示す。

全体の45.6%は市内約380ヶ所の公民館や集会所等で実施される集団検診受診者であり、21.2%は原爆被爆者検診機関における受診者であった。残りの33.3%が病・医院・診療所などでの個別検診受診者であった。

図-1. C型肝炎ウイルス検診受診者の内訳

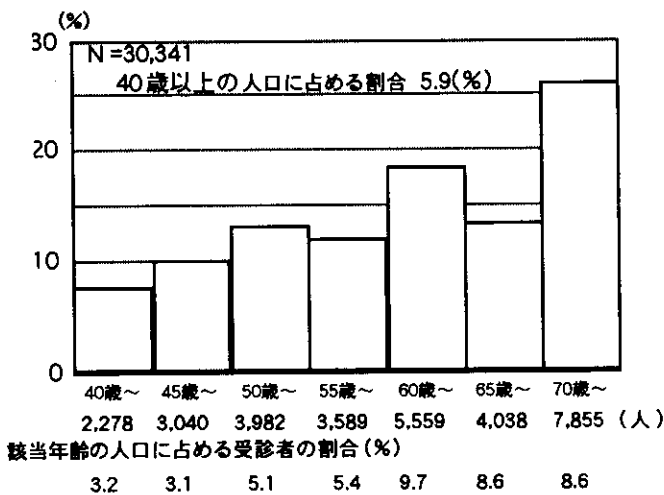


図-2. C型肝炎ウイルス検診の実施方法

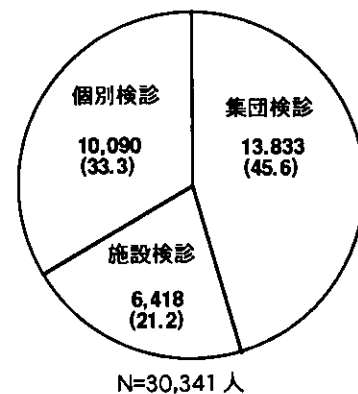


図-3に平成10～11年の検査結果を示す。HCV抗体の有無を検査する第一次スクリーニング検査で陽性と判定された2,962人（9.8%）について、凝集法による第二次検

査、PCR法による確定検査を行い、最終的に732人のHCVキャリアを見いだした（HCVキャリア率：2.4%）。

図-3. C型肝炎ウイルス検査の流れおよび結果

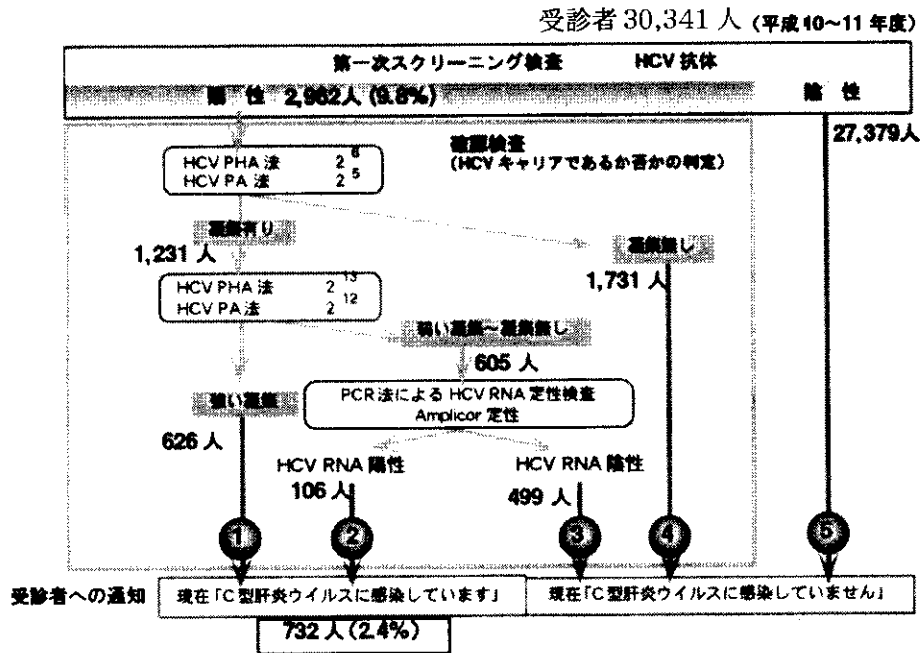
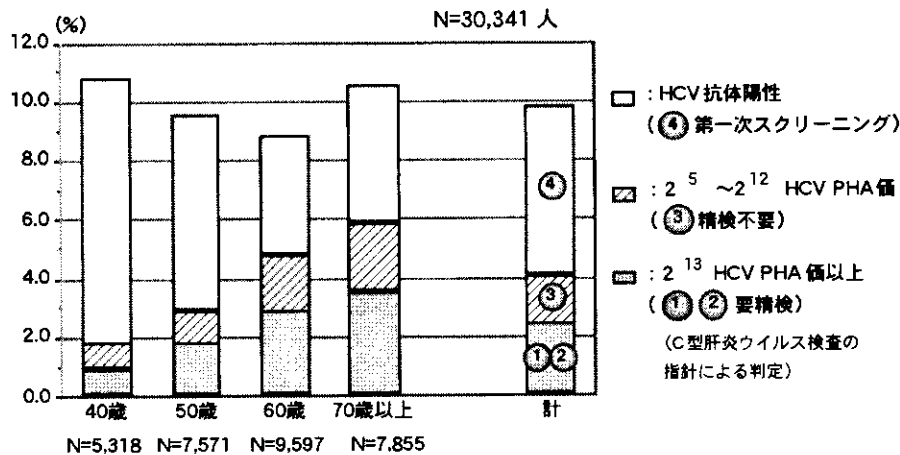


図-4. 年齢階級別にみたHCV感染率



第一次スクリーニング、二次検査、最終判定の各ステップにおける陽性率を図-4に示す。

第一次スクリーニングによるHCV抗体陽性率は、全体では9.8%であり、年齢階級別にみてもいずれも10%前後であり大きな相違はみられない。しかし、凝集法によるHCV抗体陽性率は全体では4.1%であり、年齢階級別にみると40歳代では1.8%、50歳代では2.9%、60歳代では4.8%、70歳以

上では5.8%と年齢階級が高い群では二次検査によるHCV抗体陽性率が高い値を示し、年齢階級別にみたHCVキャリア率も同様の傾向を示していた。

なお、最終的にHCVキャリアと判定された732人のうち医療機関への受診が確認されたのは449人であった(医療機関受診率61.3%)。

医療機関受診時の精密検査の内訳については、全体の82%に血液検査が、また、70

%に超音波による検査が行われ、CTによる検査21%、肝生検0.2%、血管造影1.1%の順になっていた。

HCV キャリア 449 人の医療機関受診時の臨床診断の内訳を表-1 に示す。

全体では283人(63%)が慢性肝炎、17人(3.8%)が肝硬変と診断されていた。また、肝がんが3例(男性2例、女性1例)見

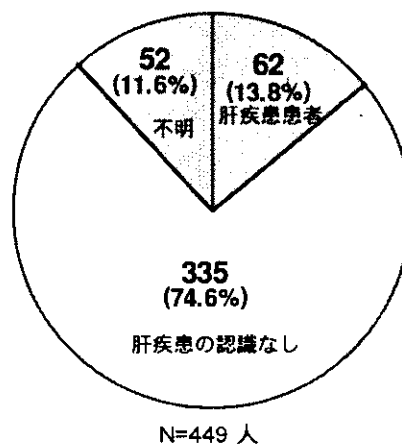
いだされている。

一方、今回の検診により発見されたHCV キャリアのうち、調査が可能であった449人中62人(13.8%)はすでに肝疾患患者として通院し、治療を受けていたが残りの335人(74.6%)は今回のHCV 検診によって自分がHCV キャリアであることが初めて判明したことが明らかとなった(図-5)。

表-1. HCV キャリアと判定された732人のうち医療機関への受診が確認された449人の臨床診断の内訳

	医療機関受診率 (61.3%)					
	異常なし	急性肝炎	慢性肝炎	肝硬変	肝がん	その他
<b>男 性</b>						
40-49歳	1	・	9	1	・	2
50-59歳	6	・	14	1	・	2
60-69歳	11	・	49	2	2	8
70歳以上	12	1	61	5	・	7
<b>小計(194)</b>	<b>30(15.5)</b>	<b>1(0.5)</b>	<b>133(68.6)</b>	<b>9(4.6)</b>	<b>2(1.0)</b>	<b>19(9.8)</b>
<b>女 性</b>						
40-49歳	8	・	9	・	・	1
50-59歳	13	・	406	・	・	8
60-69歳	17	・	68	2	1	10
70歳以上	25	1	33	6	・	13
<b>小計(255)</b>	<b>63(24.7)</b>	<b>1(0.4)</b>	<b>150(58.8)</b>	<b>8(3.1)</b>	<b>1(0.4)</b>	<b>32(12.5)</b>
<b>合計 449</b>	<b>93(20.7)</b>	<b>2(0.4)</b>	<b>283(63.0)</b>	<b>17(3.8)</b>	<b>3(0.7)</b>	<b>51(11.4)</b>

図-5. 医療機関への受診が確認されたHCV キャリア 449人の検診受診前の状態



## D. 結 論

平成10年度下半期から平成11年度末までの1年半の期間に基本健康診査を受診した54,689人中、C型肝炎ウイルス検診を希望したのは30,341人(55.5%)であった。原則として同一人につき1回受診としているので、個人の重複はないものと考えられる。なお、平成10年度(半年間)の基本健康診査受診者は17,087人、平成11年度のそれは37,602人であることから、基本健康診査受診者のほぼ8割はすでにHCV検診を受診していると考えられる。

なお、HCV抗体の有無を判定するための第一次スクリーニング検査に使用する測定法の指定はしなかったことから、各施設、検査機関において現在一般的に使われているELISA法、EIA法の方法が採用されていると考えられる。その結果、第一次スクリーニングによるHCV抗体陽性率はそれぞれの年齢階級で大きな相違はみられず10%前後の値を示していた。一方、抗体力価測定のための凝集法による第二次検査から得られたHCV抗体陽性率、および最終的に得られたHCVキャリア率は、年齢階級が高い層ではその率が高いという、供血者の成績や県内の住民検診ですでに得られている成績と同様の傾向を示していた。

第一次スクリーニング検査で陽性と判定された集団の中には、凝集法により2<sup>nd</sup>HCV PHA/PA価以下(C型肝炎ウイルスはいない)と判定される症例が多く含まれていることが明らかとなった。この成績は、今後検査の手順について、再考の必要があることを示していると考えられた。

最終的にウイルスがいる(HCVキャリア)と判定された732人のうち、医療機関への受診が確認されたのは63.1%であった。検診により見いだされたHCVキャリアが確実に医療機関を受診し、その後の健康管理を効率的に行うためには、今後、医療機関受診率の向上を図ることが必要であると考えられた。

また、医療機関への受診が確認された432人のHCVキャリアの約4分の3が、今回のHCV検診により初めてHCVキャリアであることが判明していることから、健常人の中に潜在するHCVキャリアを見いだすための方法としてHCV検診の導入が有効であることが明らかとなった。

## E. 知的財産権の出願・登録

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

分担研究報告書（平成12年度）

佐賀県におけるC型肝炎対策について

分担研究者 山本匡介 佐賀医科大学内科助教授

研究協力者 原 俊哉 佐賀医科大学内科

研究要旨：佐賀県は北部九州に位置し全国で肝癌の死亡率が最も高い地域の一つである。その対策として平成4年度より住民検診においてHCV抗体が測定されるようになり、平成9年までに161,307人のHCV抗体検査受診者数があり13,129人(8.1%)のHCV抗体陽性者が見出された。(肝検診)肝検診において見出されたHCVキャリアに対する有効な介入が今後重要となる。肝検診より得られた結果より県内のHCVキャリア数を推定し県の肝癌死亡登録と合わせてHCVキャリアからの肝癌死亡率について検討した。その結果県内のHCVキャリアは約29,000人と推定され年齢において60才代がピークであった。HCVキャリアからの肝癌死亡率は60才以上より急激に上昇し累積肝癌死亡率は40～80才で全体で約40%、男性で約50%、女性で約20%と推定された。平成13年度よりHCV抗体陽性者のHCVキャリア判定を検診事業に組み入れ県内のHCVキャリア登録を行う事、および各医療機関において管理されるHCVキャリアの追跡調査を行い肝癌対策につながる検診システムの構築を目指している。

#### A. 研究目的

佐賀県は肝癌の死亡率が全国で最も高い地域である。肝疾患対策事業として平成4年より県内の市町村を対象にHCV抗体測定を含む肝検診が実施されている。平成9年までに161,307人のHCV抗体検査受診者数があり13,129人(8.1%)の陽性者が見出されている。県内の市町村におけるHCV抗体陽性率と肝癌の年齢調整死亡率は極めて強い有意な正相関を認めた。佐賀県において認められる全国的にみて極めて高い肝癌の死亡率にHCVが強く関与していることが明

らかになった。HCVキャリアに対する有効な介入が今後重要となる。

今回の研究はHCVキャリアからの肝発癌の現状について把握する目的で肝検診より得られた結果より県内のHCVキャリア数を推定し県の肝癌死亡登録と合わせてHCVキャリアからの肝癌死亡率について検討した。また現状の肝検診の問題点を踏まえて肝癌対策のための効率的な検診システムについて検討した。

#### B. 研究方法

平成4年より平成9年までに161,307人のHCV抗体検査受診者数があり13,129人(8.1%)の陽性者が見出されている。HCV抗体は第二世代PHA法を用い抗体価 $2^5$ 以上を陽性としており約70%がHCVキャリアと考え県内の人口分布とあわせてHCVキャリア数の推定をおこなった。同じ時期の佐賀県の肝臓死亡登録より肝臓死亡者

数を検討した。HCVキャリアからの肝臓は約80%と推定した。以上よりHCVキャリアからの肝臓死亡率について検討しHCVキャリアからの累積肝臓死亡率の推定を試みた。また、現状の肝臓検診の肝臓対策までの過程における問題点に対し具体的な肝臓検診の改善策を検討した。

表1. 佐賀県の各年齢別HCVキャリアの推定人数

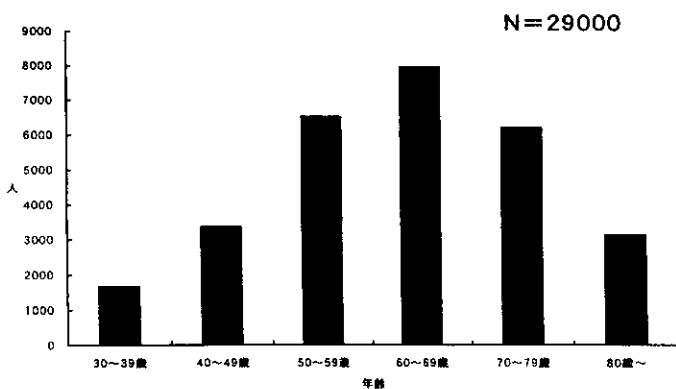


表2. H4~9年肝臓死亡者数(全体)

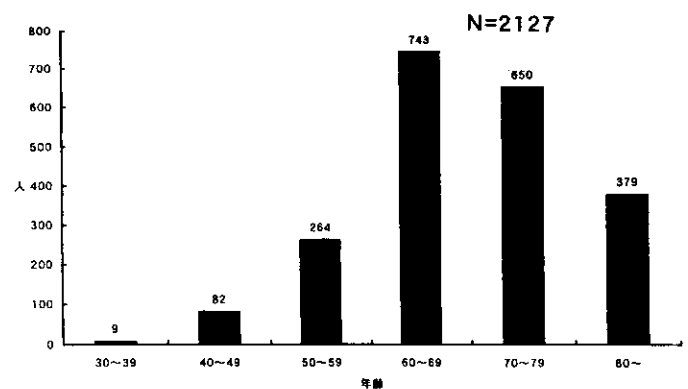


表3. H4~9年肝臓死亡数(男性)

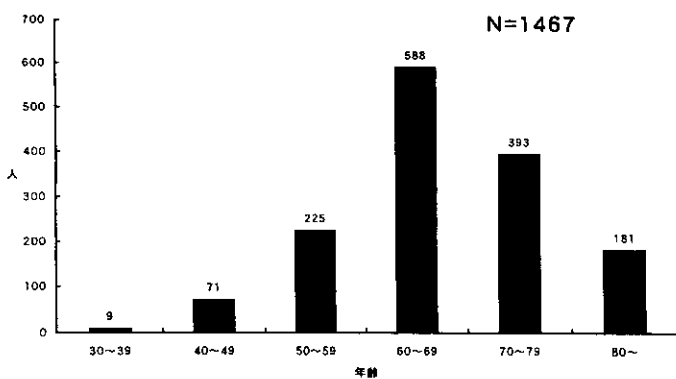
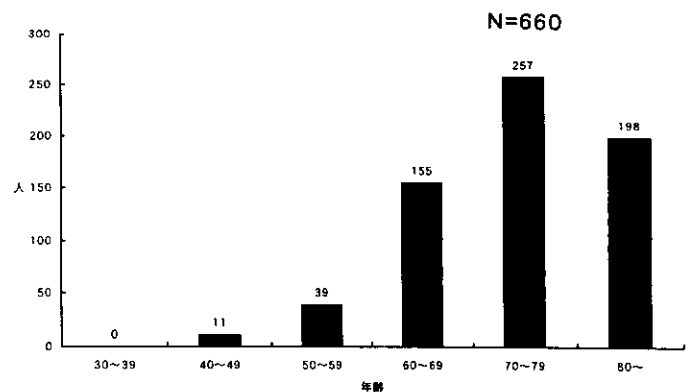


表4. H4~9年肝臓死亡数(女性)



### C. 研究結果

県内のHCVキャリアは約29,000人と推定された。年齢分布は肝癌発症年齢と思われる60才代が最も多かった。(約8000人)50才以下のHCVキャリアも約5000人と推定された。(表1)佐賀県の肝癌死亡者は、平成8年より平成9年までに2127人が登録されており年齢分布は60才代が最も多く(743人)ついで70才代であった。(650人)(表2)男性では60才代に死亡する事が最も多く、(表3)女性では70才代に死亡する事が多く(表4)約10年の遅れおよび、肝癌死亡者の頻度は男女比で約2.2対1と死亡年齢および男女比で差を認めた。

HCVキャリアからの肝癌死亡率は60歳以降急激に上昇し年齢とともに増加する傾向にあった。年率で示すと男性は60才代で2.5%と最も高くその後減少する傾向が見られた。女性は80才代で2.1%と最も高く男性を上回るが、男性と比較して低率であった。

(表5) この結果を基にHCVキャリアからの累積肝癌死亡率について推定したが40才から80才までのHCVキャリアの累積肝癌死亡率は全体で約40%、男性で約50%、女性で約20%推定された。(表6)以上よ

りHCVキャリアの約40%が特に60才、70才と男女の平均寿命以前に肝癌を原因として死亡している現状が明らかになった。今後は肝検診において見出されたHCVキャリアに対する有効な介入が今後重要となる。

現状の肝検診の肝癌対策までの過程における問題点として2次検診受診率が60%に止まる点、HCV抗体陽性者のHCVキャリア同定がなされていない点、HCVキャリアの2次検診以降の管理体制の未確立があげられた。そのためHCVキャリアに対するIFN治療、肝癌の早期発見、治療等の専門的な医療につながらない可能性が考えられる。肝検診の改善策として1. HCV抗体陽性者の抗体価は $2^5$ から $2^{11}$ の弱陽性者が42%であった。肝検診においてHCV抗体弱陽性者のHCV RNA測定を導入しHCVキャリア同定をおこなう。また現在までに判明しているHCV抗体陽性者についてHCV抗体弱陽性者のHCV RNA測定し県内のHCVキャリア登録を行う。(表7)2. 2次検診受診率および継続受診率向上を目指しHCVキャリアの2次検診受診状況、また各医療機関におけるHCVキャリアの管理状況について追跡調査を行う。以上の2点を主体として平成13年度よりの実施を計画している。

表5. 佐賀県の各年齢のHCVキャリアからの肝癌死亡率(年率)

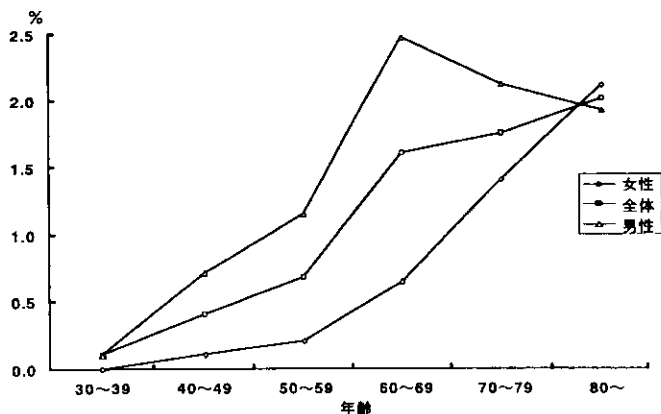
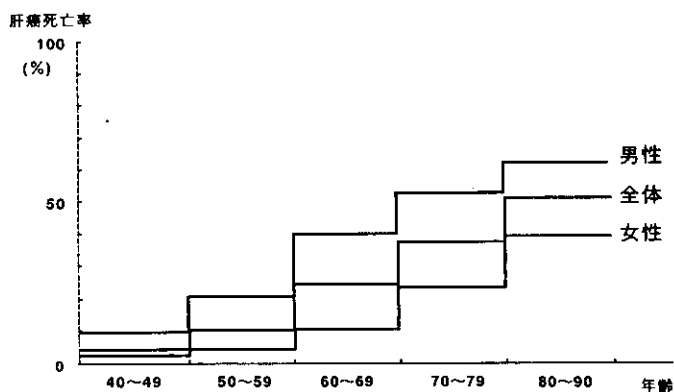


表6. HCVキャリアの累積肝癌死亡率



D. 考察

佐賀県の肝臓の主たる病因はHCV感染であり、現在まで肝検診において県民の30歳以上の人口の約30%にHCV抗体が測定されている。県内のHCVキャリアは約29,000人と推定され年齢分布は肝臓発症年齢と思われる60才代が最も多い。HCVキャリアからの肝臓死亡率は60歳以降急激に上昇し現状では全国的に非常に高い肝臓死亡率を示している。HCVキャリアに対するIFN治療、肝臓の早期発見、治療等の専門的な医療は現在においてもその有効性は確立されつつあり、将来的にもより有効な治療の進歩が望まれる。今後計画している肝検診におけるHCV抗体陽性者のHCVキャリア同定、HCVキャリア管理体制の整備によりHCVキャリアからの肝臓発症予防、肝臓の早期発見、

治療等のHCVキャリアに対する有効な介入により肝臓死亡率の減少が期待される。

E. 結論

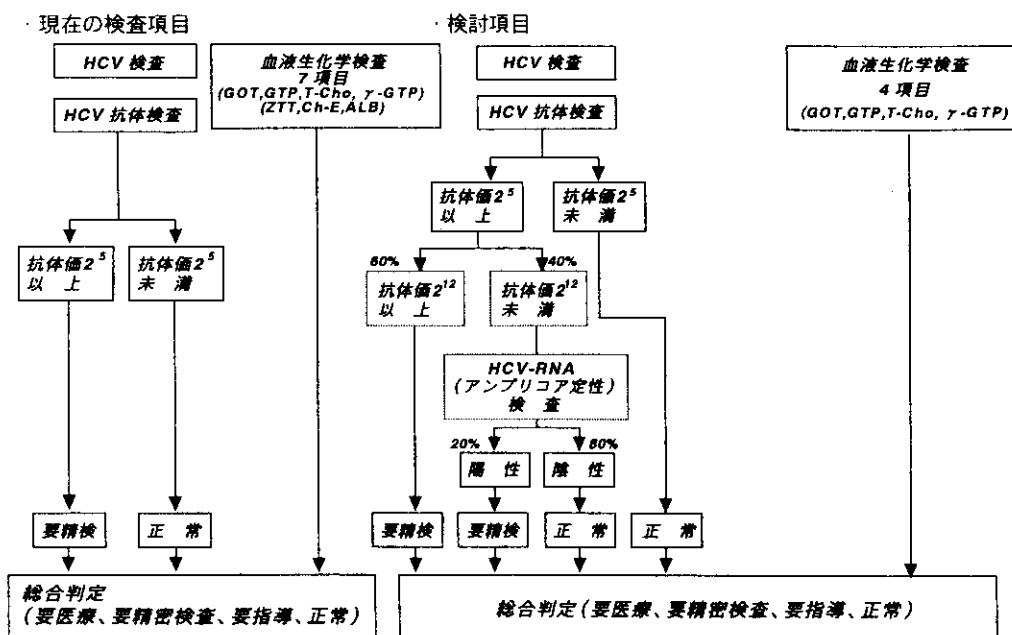
佐賀県の肝検診を基に肝臓対策につながる組織的なHCV管理システムを構築する。

F. 研究発表

論文発表

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

表7. 肝疾患検診検査 HCVキャリア同定の検討



## 職域における HCV 抗体検査体制の現状と課題

### 研究1：職域における HCV 抗体検査受診者の、受診条件に関する研究

### 研究2：職域で見出された HCV 抗体陽性者の追跡調査

分担研究者 田中 英夫 大阪府立成人病センター調査部調査課課長補佐  
研究協力者 王 韞玉 松下健康管理センター

研究要旨：研究1：職域で行われる HCV 抗体検査の受診対象者を、健診で肝機能が異常値（ALT41IU 以上）を示した者に限った場合、その対象集団の潜在 HCV キャリアの何%を見逃すことになるのかを、松下健康管理センターで1993年に25248人の社員を対象に行われた検査値を用いて推計した。推計値は男40.3%、女77.3%となった。次に、大阪の初回献血者514089人（1928年～77年生まれ）のデータを用いて、この「見逃し率」を出生年代別に推計すると、肝機能のカットオフ値を上記と同じにした場合、男38.1%～57.9%、女70.4%～78.9%となった。一方、1人のHCVキャリアを肝機能正常者の中から見出すために必要な抗体検査数は、1968年より後に生まれた集団ではウイルス保有率が低いために600件～1760件にのぼり、これに対し、1963年より前に生まれた世代では、この数が28件～188件ですむと推計された。

研究2：松下健康管理センターでは1990年から肝機能異常の社員に対してHCV抗体検査を実施し、陽性を示した者に対しては全員に精検を行い、慢性肝炎に対する治療を含めた健康管理体制を整備してきた。このような取り組みはその後の肝細胞癌（HCC）罹患リスクを軽減できるかを検討するため、1990年～99年に同センターで見出された陽性者男393人、女35人を2000年7月末日まで平均78.5ヶ月観察した。その結果、5人（全員男）がHCV抗体検査から平均70.2ヶ月後にHCCに罹患していた（年率0.19%）。献血を契機に見出された男性HCVキャリアに対する罹患リスク比は、年齢と肝機能値を調整すると0.372（95%信頼区間0.114-1.217）となった。発見された抗体陽性社員に対してその後の診療を充実させることにより、社員の肝発癌リスクを軽減し得る可能性が示唆された。

### 研究1：職域における HCV 抗体検査受診者の、受診条件に関する研究

#### A. 研究目的

昨年度までの調査から、現在職域で行われているHCV抗体検査の過半数は、対象者を肝機能異常者に限っていることが判明した。この方法は、健診の費用面と、発見されたHCVキャリアの精検受診率やその後のコン

プライアンスが優れている反面、肝機能が正常なHCVキャリアを発見する道を閉ざしている。この問題の大きさを明らかにするために、①現行の制度では、潜在HCVキャリア社員の何%を見逃すことになるのか、②1人の肝機能正常な潜在HCVキャリアを発見するために、何人の肝機能正常な社員を検査する必要があるか（肝機能が正常な社員の中でのキャリア率）を推計する。

## B. 研究方法

1993年に松下健康管理センターでは、大阪府下の事業所を含む全社員の男22095人、女3153人に対し、通常の定期健診に加えてHCV抗体検査(EIA)を実施した。この成績を今回再集計し、①年齢別の肝機能異常者の割合、②肝機能値別にみたHCV抗体陽性率、③HCV抗体陽性社員の肝機能値分布、および④HCV抗体陽性社員中の推定HCVキャリア数の、肝機能値別分布、を求めた。④により、現行のHCV抗体検査受診対象者を肝機能異常者に限った場合、この大企業において潜在HCVキャリア社員の何%を見落としていたかが推定できる。なお、HCV抗体陽性社員の中でのHCVキャリア数を推定する方法は、性、肝機能値別のHCV抗体陽性率に、対応する性、肝機能値別のHCV抗体陽性ウイルス出現率を乗じた。HCV抗体陽性ウイルス出現率の計算は、同時期(1992年2月～94年3月)に大阪府赤十字血液センターで献血をした初回献血者(男282476人、女231613人)における、肝機能値別のHCV抗体価高値( $2^{12} \leq$ )の者を、HCV抗体陽性者( $2^5 \leq$ )で除して求めた。

次に、肝機能正常者の割合と、肝機能正常者の中でのHCVキャリア率と、全HCVキャリアの中での肝機能正常なHCVキャリアの割合を、1992年2月～94年3月に大阪府赤十字血液センターで献血をした初回献血者での成績を用いて出生年代別に集計した。出生年代別に集計した理由は、HCVの新規感染が極めて少なくなった現在では、HCVのキャリア率は出生年代でほぼ固定しているからである。キャリア率は対象集団におけるHCV抗体価高値( $2^{12} \leq$ 、PHA法)の割合とみなした。この集計によって、1人のHCVキャリアを肝機能正常者の中から見出すために必要なHCV抗体検査の数と、HCV抗体検査を肝機能正常者にも拡大した場合に向上する、HCVキャリアのカバー率との関係を出生年代別に把握する。

## C. 研究結果

図1に松下健康管理センターで健診を受けた社員の肝機能異常者(ALT41IU以上)割合を年齢別に示す。男では年齢が上がるに従ってこの割合が低下する傾向がみられた。これに対し、女ではどの年齢層でも肝機能異常者割合が0%～1.6%と低く、年齢別の傾向が明らかではなかった。

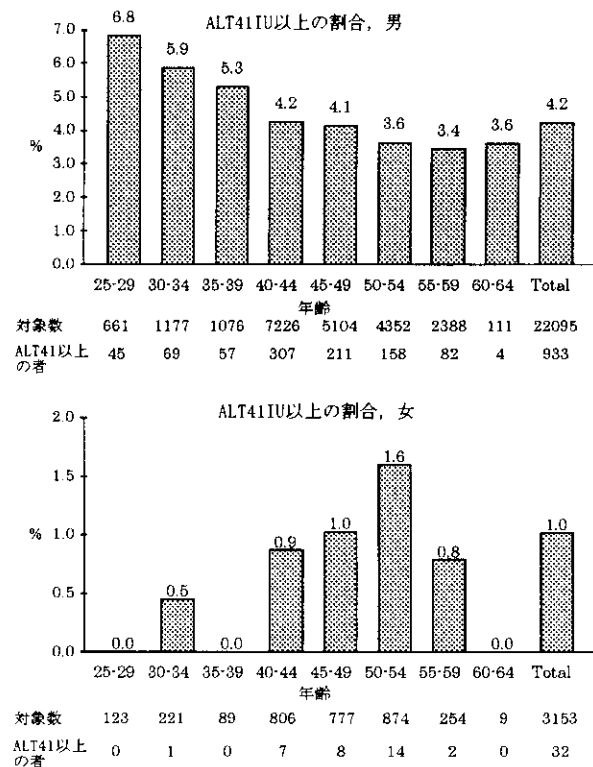
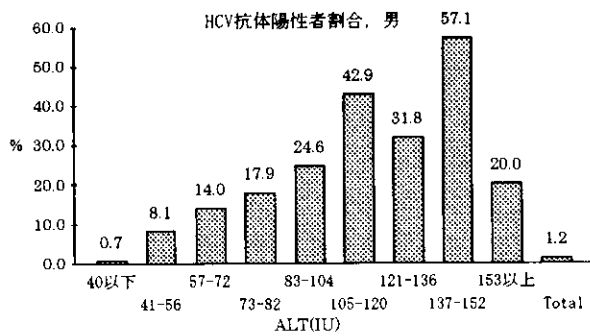


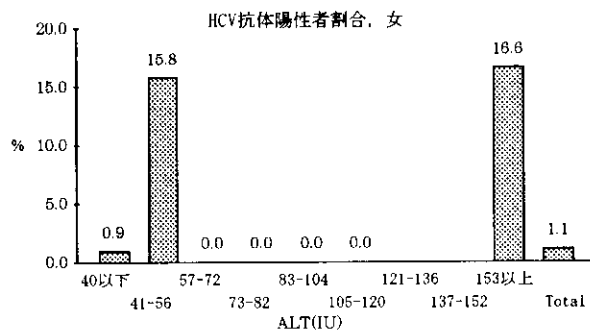
図1. 年齢別にみた肝機能異常者の割合, 1993年, 松下健康管理センター

図2に同社員における肝機能値別にみたHCV抗体陽性率を示す。男ではALT値が正常の40IU以下の者が全体の95.8%(21162/22095)を占め、この集団での陽性率は0.7%であった。ALT値の上昇に伴ってHCV抗体陽性率は上昇した。女ではALT値が正常の40IU以下の者が全体の99.0%(3121/3153)を占め、この集団での陽性率は0.9%であった。

図3-1にHCV抗体陽性社員(男)の肝機能値分布とこの中の推定キャリア数の肝機能値別分布を示す。ALTが正常(40IU以下)



対象数	21162	569	157	56	69	28	22	7	25	22095
HCV抗体陽性者数	143	46	22	10	17	12	7	4	5	266



対象数	3121	19	5	2	3	1	0	0	12	3153
HCV抗体陽性者数	29	3	0	0	0	0	0	0	2	34

図2. 肝機能値別にみたHCV抗体陽性率. 1993年. 松下健康管理センター

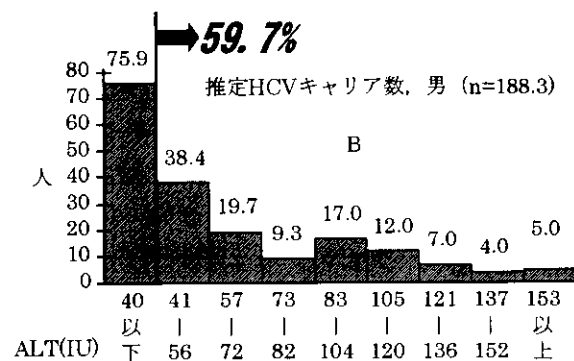
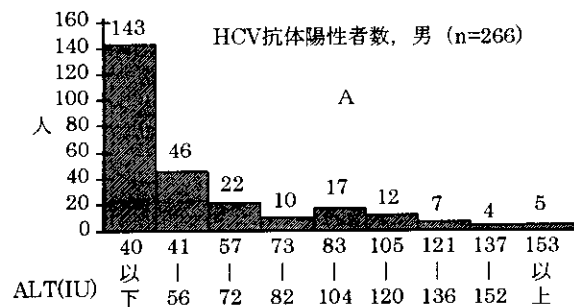


図3-1 A: HCV抗体陽性社員の肝機能値分布. B: HCV抗体陽性社員中の推定HCVキャリア数の肝機能値別分布. 1993年. 男. 松下健康管理センター

の推定 HCV キャリア数は 75.9 人で、これは推定男性キャリア数の 40.3% (75.9/188.3) を占めた。女では ALT が正常の推定 HCV キャリア数は 15.7 人で、これは推定女性キャリア数の 77.3% (15.7/20.3) を占めた (図 3-2)。この結果、HCV 抗体検査を ALT が 41IU 以上の者に限定して行った場合、この企業では、男では潜在 HCV キャリアの 40.3% を、女では 77.3% を見出せないことになった。

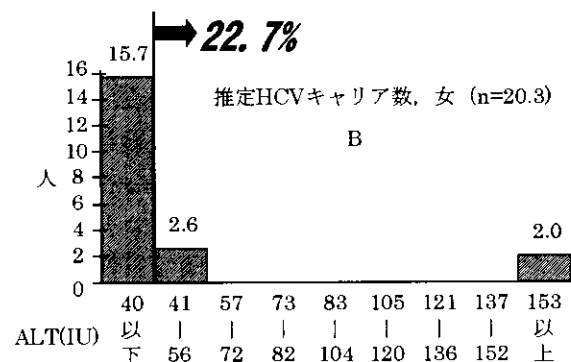
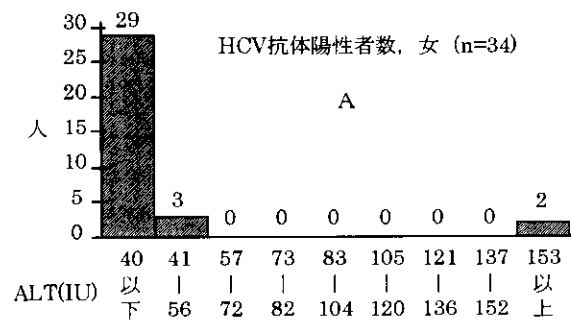


図3-2 A: HCV抗体陽性社員の肝機能値分布. B: HCV抗体陽性社員中の推定HCVキャリア数の肝機能値別分布. 1993年. 女. 松下健康管理センター

肝機能が正常 (ALT 国際単位換算で 40IU 以下) の献血者における出生年代別にみた HCV 抗体 ( $2^{12} \leq$ ) 陽性率は、男 0.06% ~ 3.54% (表 1-1)、女 0.08% ~ 3.26% (表 1-2) と、いずれも出生年代が古い世代ほど高くなっていった。献血者の中での肝機能正常者の割合は、男 82% ~ 93% (表 1-1)、女 95% ~ 99% (表 1-2) と、男女とも出生年代であまり変わらなかった。全陽性者中の、肝機能が正常な陽性者の割合は、男 38.1% ~ 57.9% と、出生年代によって約 20% の違いがみられた (表 1-1)。これに対し女では 70.4% ~ 78.9% と出

表1-1. 肝機能正常者におけるHCV抗体 ( $2^{12} \leq$ ) 陽性者および全陽性者に占める肝機能正常な陽性者の割合. 男, 1992年2月~94年3月献血者, 大阪

出生年代	GPT40IU以下の者 (人) A	GPT40IU以下の者でのHCV抗体 ( $2^{12} \leq$ ) 陽性者 (人) B	GPT40IU以下の者での陽性率 (%) B/A	全献血者 (人) C	全献血者の中での肝機能正常者の割合 (%) A/C	全献血者中のHCV抗体 ( $2^{12} \leq$ ) 陽性者 (人) D	全陽性者中の、肝機能正常な陽性者割合 (%) B/D
1973-77年	36917	21	0.06	39541	93.4	38	55.3
1968-73年	44458	73	0.16	48981	90.8	148	49.3
1963-68年	36353	121	0.33	42475	85.6	290	41.7
1958-63年	28061	149	0.53	34043	82.4	391	38.1
1953-58年	23610	147	0.62	28349	83.3	308	47.7
1948-53年	25922	194	0.75	30596	84.7	423	45.9
1943-48年	20837	191	0.92	23801	87.5	374	51.1
1938-43年	17171	209	1.22	19241	89.2	388	53.9
1933-38年	9777	209	2.14	10871	89.9	408	51.2
1928-33年	4150	147	3.54	4578	90.7	254	57.9
計	247256	1461	0.59	282476	87.5	3022	48.3

表1-2. 肝機能正常者におけるHCV抗体 ( $2^{12} \leq$ ) 陽性者および全陽性者に占める肝機能正常な陽性者の割合. 女, 1992年2月~94年3月献血者, 大阪

出生年代	GPT40IU以下の者 (人) A	GPT40IU以下の者でのHCV抗体 ( $2^{12} \leq$ ) 陽性者 (人) B	GPT40IU以下の者での陽性率 (%) B/A	全献血者 (人) C	全献血者の中での肝機能正常者の割合 (%) A/C	全献血者中のHCV抗体 ( $2^{12} \leq$ ) 陽性者 (人) D	全陽性者中の、肝機能正常な陽性者割合 (%) B/D
1973-77年	39875	30	0.08	40308	98.9	41	73.2
1968-73年	49804	71	0.14	50493	98.6	90	78.9
1963-68年	27903	101	0.36	28442	98.1	128	78.9
1958-63年	18547	108	0.58	18991	97.7	140	77.1
1953-58年	16945	135	0.80	17448	97.1	172	78.5
1948-53年	21016	206	0.98	21618	97.2	281	73.3
1943-48年	18225	277	1.52	18837	96.8	352	78.7
1938-43年	17490	315	1.80	18407	95.0	438	71.9
1933-38年	11316	304	2.69	11916	95.0	420	72.4
1928-33年	4878	159	3.26	5153	94.7	226	70.4
計	225999	1706	0.75	231613	97.6	2288	74.6

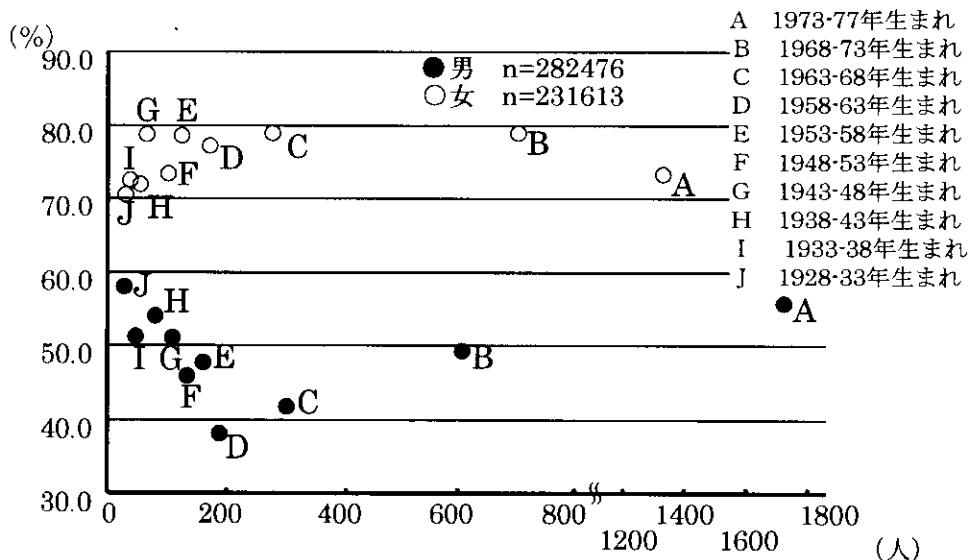


図4 1人のHCVキャリアを肝機能正常者の中から見出すために必要な抗体検査の数と、肝機能正常者に抗体検査を広げた場合に向上するHCVキャリアのカバー率との関係. 出生年代別, 1992年2月~94年3月献血者, 大阪

生年代間の差が小さく、しかもどの出生年代でも男の割合に比べて高かった (表 1-2)。

表 1-1、1-2 で得られた成績をもとに、1人のHCVキャリアを肝機能正常者の中から



見出すために必要な抗体検査の数と、肝機能正常者に抗体検査を広げた場合に向上する HCV キャリアのカバー率との関係を示す (図4)。男女とも出生年代が昔の集団になるにつれて必要な抗体検査の数は急減 (陽性率が上がるため) した。男では 1958 年~63 年生まれより古い出生年代では、古い出生年代になるほどカバー率が上昇する傾向がみられた。

#### D. 考察

HCV 抗体検査の受診対象者を肝機能異常者に限った場合、その対象集団の潜在 HCV キャリアの何%を見逃すことになるかは、その対象集団の年齢構成 (出生年代構成)、一般集団からのセレクションの程度 (HCV キャリア率)、肝機能値の分布等に影響を受ける。今回、まず 40 歳代と 50 歳代前半の社員割合の高い (図1) 大阪のある企業社員を対象に調べた。この結果、この割合は男 40.3%、女 77.3%と推計された。女でこの値が高いのは、女では肝機能が正常な HCV キャリアの割合が高いことによる。

次に、一企業の社員を対象にした推計から対象をより一般化して行うために、多数の初回献血者を対象として、性、出生年代別に推計した。この場合、初回献血者も勤労者と同様にそのほとんどが非有病者であり、身体状況が似かよった集団であるとの仮定をおいている。その結果、HCV 抗体検査の受診対象者を肝機能異常者に限った場合、その対象集団の潜在 HCV キャリアの何%を見落とすことになるのか、言い換えると、肝機能正常者に抗体検査を広げた場合に向上する HCV キャリアのカバー率は、男で 38.1%~57.9%、女で 70.4%~78.9%となった。

これらの成績から、潜在 HCV キャリアをできるだけ多く見出すことを目的にするのであれば、抗体検査受診対象者を肝機能正常者を含めた全社員に拡大する必要性が高いことが示された。一方、企業側が負担する検査費用の面から考えると、1968 年生まれ

(2000 年時点で 32 歳) より後に生まれた世代では、ウイルス保有率が低いために、1 人の HCV キャリアを肝機能正常者の中から見出すために必要な抗体検査数は、600 件~1760 件にのぼった。これに対し、1963 年生まれ (2000 年時点で 37 歳) より前に生まれた世代では、この数が 28 件~188 件ですむことになった。また、潜在 HCV キャリアの追跡調査から、彼らの肝臓の好発年齢が 60 歳前後であること、40 歳代での肝臓発症例は極めてまれであることがわかっている。従って HCV キャリアの中でインターフェロン治療の適応となる C 型慢性肝炎に移行した時期を逃さずに、HCV キャリアを見出すタイミングとしては、40 歳前後での HCV 抗体検査の実施は遅くはないものと推察する。

以上のことから、潜在 HCV キャリアを多く見出すこと、費用面での発見効率、見出された HCV キャリアの医療上のメリットを考えると、現行の過半数の企業が行っている HCV 抗体検査受診者の条件を、肝機能値から年齢、あるいは出生年に変えてみるのも一案であると考えられる。肝機能正常な HCV キャリアの中にも組織学的には C 型慢性肝炎に移行している者がいること、この集団に対する節酒、禁煙などの保健指導は健康上のメリットがあること、さらに、他人への感染予防に留意する必要性があることから、肝機能正常者への HCV 抗体検査の意義は小さくない。

#### E. 結論

松下健康管理センターで HCV 抗体検査を肝機能異常 (ALT41IU 以上) の社員だけに実施した場合、潜在 HCV キャリアの男で 40.3%、女で 77.3%を見逃すことになることと推計した。次に、大阪の初回献血者 (1928 年~1977 年生まれ) のデータを用いて、この「見逃し率」を出生年代別に推計すると、男 38.1%~57.9%、女 70.4%~78.9%となった。

## 研究2：職域で見出された HCV 抗体陽性者の追跡調査

### A. 研究目的

松下健康管理センターにおける昨年度の実態調査では、HCV 抗体が陽性と判定された社員に対しては、産業医が①HCV 抗体の意味、②二次（精密）検査の必要性、③キャリアである事が判明した場合の留意事項、④松下記念病院への精検受診勧奨もしくは関連医療機関への紹介を、個別に約 30 分かけて社員の勤務時間を使って説明していた。この結果、抗体陽性者の精検受診率は 100% であり、インターフェロン施行率は 19%

(88/431)、インターフェロン治療を受けなかった C 型慢性肝炎社員においても、その大部分が適切な医療・健康管理体制下にあると推察された。C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法や肝庇護療法による炎症作用の改善は、HCC のリスクを軽減することが既に実証されている。そこでこの様な好ましい健康管理体制下にある HCV 抗体陽性者は、地域や献血を契機に見出された HCV 抗体陽性者に比べてその後の HCC へ進展するリスクが低くなっているかも知れない。このことを調べるためにプロスペクティブスタディを実施した。

### B. 方法

1990 年 4 月～99 年 11 月に松下健康管理センターで通常の健診で肝機能異常を指摘された後に HCV 抗体検査を受け、陽性と判定された者のうち、2000 年 7 月 31 日時点で松下健保組合に加入していた男 393 人、女 35 人を調査対象とした。観察開始日を HCV 抗体検査日、観察終了日を HCC 診断日、65

歳の誕生日、2000 年 7 月 31 日のうち、最も早い日とした。HCC の把握は松下記念病院および関連病院によるカルテ調査によった。HCC に罹患していた者に対しては、肝炎の初診時情報を遡及調査した。

### C. 結果

表 2 に調査対象の属性を示す。平均年齢は男女計で 46.5 歳であった。男の 23%、女の 49% は HCV 抗体検査時の ALT 値が 35IU 以下であった。これは、通常の健診で肝機能が異常であっても、その後に受けた HCV 抗体検査時には ALT 値が 35IU 以下になっていたためである。

表2. HCV抗体陽性者の属性 松下健康管理センター

	男 (n=393)	女 (n=35)	計 (n=428)
HCV抗体検査時平均年齢	46.2	49.4	46.5
SE (最小-最大)	0.4 (19-63)	1.2 (29-61)	0.4 (19-63)
HCV抗体検査を受診した年			
1991年以前	101 ( 25.6 %)	1 ( 2.9 %)	102 ( 23.8 %)
1992年	46 ( 11.7 )	3 ( 8.6 )	49 ( 11.4 )
1993年	35 ( 8.9 )	3 ( 8.6 )	38 ( 8.9 )
1994年	115 ( 29.2 )	15 ( 42.9 )	130 ( 30.3 )
1995年	21 ( 5.3 )	1 ( 2.9 )	22 ( 5.1 )
1996年	31 ( 7.9 )	5 ( 14.3 )	36 ( 8.4 )
1997年以後	44 ( 11.2 )	7 ( 20.0 )	52 ( 12.1 )
ALT (IU)			
~35	88 ( 23.3 %)	16 ( 48.5 %)	104 ( 25.4 %)
36~69	151 ( 40.1 )	13 ( 39.4 )	164 ( 40 )
70~99	57 ( 15.1 )	1 ( 3.03 )	58 ( 14.1 )
100以上	81 ( 21.5 )	3 ( 9.09 )	84 ( 20.5 )

男 393 人、女 35 人を平均 78.5 ヶ月 (8-123 ヶ月) 追跡したところ、5 人の HCC を見出した (全て男)。5 人のプロフィールを表 3 に示す。5 人中 4 人の肝炎初診時情報がカルテから把握された。4 人全員が 1979 年～83 年の間に非 A 非 B 型慢性非活動性肝炎と診断されており、HCV 抗体陽性と判定された後で慢性肝炎と診断された者は、HCC を発症していた者の中には見当たらなかった。男 393 人の HCC 発症は年率 0.19% で、年齢、肝機能値を調整した HCC 罹患リスク比は、献血を契機に見出された男性 HCV キャリアを基準にすると 0.372 (95%信頼区間 0.114-1.217) となった (表 4)。

表3. 肝細胞癌を発症した5人(男)のプロフィール. 松下健康管理センター

	肝炎初診時		HCV抗体検査時					HCC診断時			IFN			
	診断日	病期	年齢	ALT(IU)	1990	92	94	96	98	2000年		血小板	ALT(IU)	LC
No1	1982/10	CH非活動性	46	50						60.0M	8.0	232	有	無
No2	不明	不明	40	53						81.0	不明	不明	不明	不明
No3	1983/06	CH非活動性	49	49						99.6	12.1	186	不明	無
No4	1979/04	CH非活動性	42	83						53.9	12.1	200	有	無
No5	1981/11	CH非活動性	46	72						56.6	7.9	67	有	無
平均			45	61						70.2	10.0	171		

表4. HCV抗体陽性者の肝細胞癌罹患リスク(男)

	献血で発見 (n=1054)	職域の健診で発見 (n=393)
平均年齢 (SD)	50.7 6.7	46.2 7.8
平均ALT値KU換算 (SD)	35.2 30.4	53.2 47.9
罹患リスク比* (95%信頼区間)	1.0	0.372 (0.114-1.217)

\*Cox Proportional Hazard Model by adjustment for age and ALT at enrollment

#### D. 考察

松下健康管理センターでHCV抗体陽性と判定された者を追跡調査したところ年率0.19%(男)でHCCに罹患していたことがわかった。また、HCCに罹患した者は、慢性非活動性肝炎と診断されてからHCCになるまでに15年~19年を要していた。また、この男性陽性社員からの肝発癌リスクは年齢、肝機能を調整後も献血を契機に見出された男性キャリアに比べて低かった。以上から、職域においても肝発癌の予防可能な潜在するC型慢性肝炎患者をHCV抗体検査によって発見し得ること、松下健康管理センターのように発見された抗体陽性社員に対する指導・治療の充実した所では、社員の肝発癌リスクを低下し得ることが示唆された。

#### E. 結論

発見されたHCV抗体陽性者に対して健康管理体制を充実することにより(高い精検受

診率と適切な診療)、肝発癌の潜在リスクを軽減し得る可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. 田中英夫、津熊秀明、大島明. 日本の肝発癌の特徴. *がんと化学療法*. 28:151-154, 2001
2. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara N, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int. J. Cancer*. 87, 741-749, 2000.
3. 畝博、嘉悦明彦、田中英夫 他. 在日韓国朝鮮人の肝がんの疫学. *厚生の指標*. 47:27-30, 2000
4. Tanaka H, Tsukuma H. Hepatitis C virus. In J. Tooze (eds.) *Cancer Surveys Vol33: Infections and Human Cancer*. 1999 COLD SPRINGER LABORATORY PRESS. pp213-235, New York.
5. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara N, et al. Effectiveness of interferon therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Proceeding of the XV International Scientific Meeting of the International Epidemiological*

Association. 1999, pp347, Florence.

6. 田中英夫, 津熊秀明. 日本の肝がんの特徴—男女別にみた疫学的特徴—. 肝癌白書 1999, 日本肝臓学会編. Pp10-17, 東京
7. 田中英夫, 津熊秀明, 中出亮 他. わが国の慢性肝疾患、肝癌患者の行方—C型肝炎ウイルス感染者から見た現状と将来—. 医学と薬学 1999, pp892-899
8. 田中英夫. ウインドウ期の献血による受血者の HIV 感染リスク. 日本輸血学会雑誌. 45 : 532-535, 1999
9. Tanaka H, Tsukuma H, Hori Y, et al. The risk of Hepatitis C virus infection among blood donors in Osaka, Japan. J. Epidemiol.; 1998; 8, 292-296.
10. Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H, et al. Hepatitis C virus 1b(II) infection and development of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma : a case-control study in Japan. J. Epidemiol.; 1998; 8, 244-249.