

厚生科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

C型肝炎の自然経過および 介入による影響等の評価を含む疫学的研究

(課題番号 H13-新興-6)
(3年計画の1年目)

平成13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	武田 直和	
	三代 俊治	
	溝上 雅史	
	鈴木 一幸	
	長尾 由実子	
	秋葉 隆	
	田中 純子	
	三浦 宜彦	
	班長研究協力者	佐田 通夫
		佐藤 千秋
山本 匡介		
田中 英夫		
頼岡 徳在		
高橋 和明		
	小山 富子	

平成14 (2002) 年 3月

目次

I. 総括研究報告

吉澤 浩司	C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究	1
-------	---------------------------------	---

II. 分担研究報告

鈴木 一幸	○地域住民を対象としたHCVキャリアの診療体制の構築とその推進—HCV検査法とそのキャリアの追跡調査について—	13
田中 純子	○広島県下におけるC型肝炎対策	25
田中 純子	○簡便、安価、かつ高い精度でHCVキャリアを見出すための検査手順確立のための基礎的検討	33
山本 匡介	○佐賀県におけるC型肝炎対策事業の新しい展開について	38
田中 英夫	○職域におけるHCV検診の推進と問題点の解明	39
田中 英夫	○検診などにより発見されたHCVキャリアの肝発がん率の追跡調査	45
長尾 由実子	○扁平苔癬とHCV感染	50
長尾 由実子	○久留米地区保健医療圏における肝癌予防対策	55
田中 純子	○供血者集団からみたHCV抗体陽性率、HBVキャリア率	62
三浦 宣彦	○肝がん死亡の地理的分布	69
秋葉 隆	○透析医療におけるウイルス肝炎の現況、治療、予防	72
田中 純子	○透析医療機関におけるHCV感染に関する調査成績	80
溝上 雅史	○B型肝炎ウイルスG型に関する研究	86
三代 俊治	○E型肝炎国内発症例の原因ウイルス株に関する研究	98
武田 直和	○E型肝炎の診断、予防および疫学に関する研究	99

1. 総括研究報告

C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究

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

3年計画の1年目にあたる平成13年度は、1. HCVキャリア対策策定のための研究、2. HCVキャリア、肝がん関連の資料の収集、編纂、3. 透析医療施設におけるHCV感染防止対策策定のための研究、4. C型、B型及び非B-C型肝炎の分子、ウイルス学的研究、5. 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験、の5つを柱として研究をスタートさせた。

1. HCVキャリア対策策定のための研究

1) 地域住民を対象としたHCV検診の推進と問題点の解明、2) 職域におけるHCV検診の推進と問題点の解明、3) HCVキャリアを前向きに追跡することによる肝発がん例の実態把握に関する調査・研究、4) HCVキャリアの肝外病態としての口腔粘膜病変に関する調査を行なった。

2. HCVキャリア、肝がん関連の資料の収集・編纂

1) 初回献血者の資料をもとに、性、年齢階級、地区別のHCVキャリア率、HBVキャリア率の全国調査を開始した。2) 1995年以降の全国市町村別にみた肝がん標準化死亡比の分布を解析、提示した。

3. 透析医療施設におけるHCV感染防止対策策定のための研究

1) 国内外の透析医療現場におけるHCV感染実態に関する調査・研究、2) HCV感染と慢性血液透析患者の予後に関する調査・研究、3) 透析患者集団を対象とした、HCV感染のウイルス・血清学的調査、解析を行なった。

4. C型、B型及び非B-C型肝炎の分子、ウイルス学的研究

1) 日米におけるHCVの遺伝子レベルでの特徴、および進化速度、拡散時期を比較検討し、日米におけるHCVの拡散時期の違いを明らかにした。2) 近年HBVの7番目の遺伝子型として報告されたHBV/Gの遺伝子解析を行ない、HBV/GがHBV/Aと共感染した場合には、ゲノムのrecombinationが高頻度におこることを明らかにした。3) HEVの組み換え中空粒子を用いた抗体検出用EIAを構築し、E型肝炎の血清学的診断法を確立した。4) 血清疫学的調査から、E型肝炎がわが国にも少なからず存在することを明らかにした。5) 国内に居住する日本人に発生したE型肝炎患者のHEVゲノムを分析し、「固有株」あるいは「土着株」と呼

び得るHEV株がわが国にも存在することを明らかにした。6) HEVの組み換え中空粒子をマウスに経口投与し、血中のIgM、IgG抗体のみならず、腸管の局所免疫に由来するIgA抗体も産生されることを明らかにした。

5. 霊長類（チンパンジー）に用いた感染実験

ウインドウ期の血清を用いて、in-vitroで定量値として表現されるHCV-RNA量（copy/ml）と当該血清の感染価（Chimpanzee infectious dosis : CID/ml）との関係を確認するための感染実験を開始し、その経過を観察中である。

分担研究者

武田直和	国立感染症研究所 ウイルス第二部	室長
三代俊治	東芝病院 臨床研究部	部長
溝上雅史	名古屋市立大学 臨床検査医学	教授
鈴木一幸	岩手医科大学 第一内科	教授
長尾由実子	久留米大学 先端癌治療センター 肝がん部門	助手
秋葉隆	東京女子医科大学 血液浄化部門	教授
田中純子	広島大学 衛生学	講師
三浦宜彦	埼玉県立大学 情報科学	教授

班長研究協力者

佐田通夫	久留米大学 第二内科	教授
佐藤千秋	東京医科歯科大学 健康科学科	教授
山本匡介	佐賀医科大学 内科	助教授
田中英夫	大阪府成人病センター 調査部	課長補佐
頼岡徳在	広島大学 第二内科	助教授
高橋和明	東芝病院 臨床研究部	研究員
小山富子	岩手県予防医学協会 臨床検査課	課長

A. 研究目的

1. HCVキャリア対策策定のための研究

自覚症状がないまま、社会に潜在し続けているHCVキャリアを高い精度で効率よく見出すための検査システムを確立、複数の地域単位で実地に応用することによりその有効性を検証する。また、検診等により発見されたHCVキャリアの健康管理から治療に至るシステムを地域の実情に応じた形で構築し、医療背景等の異なる複数の地域で応用可能な形で提示すること。

2. HCVキャリア、肝がん関連の資料の収集、編纂

年齢、性、地域別の肝炎ウイルス（HCV、HBV）キャリア率を求め、これをもとに、いわゆる健常者集団の中に潜在する世代ごとの肝炎ウイルスキャリア数を推計、提示する。また、人口動態統計資料から5年ごとの市町村別にみた肝がん死亡の標準化死亡比を求め提示する。これらを肝炎ウイルスキャリア対策策定のための基礎的資料とすると共に諸外国における肝炎、肝がんの発生状況を文献等を通じて調査し、国際比較することにより、わが国の置かれ

た状況を客観的に把握、提示する。

3. 透析医療施設におけるHCV感染防止対策策定のための研究

国際的なデータベースからのデータ、日本透析医学会統計調査委員会のデータ等を用いて、透析医療現場の実態を解析する。また、透析患者集団（コホート）を対象とした、前向き調査により、HCV感染の実態をウイルス・血清学的に調査、解析する。これらの調査を通じて得られた成績をもとに、透析医療現場におけるHCV感染防止対策を策定、実地に応用し、その効果を検証する。

4. C型、B型及び非B-C型肝炎の分子、ウイルス学的研究

肝炎ウイルスの分子、ウイルス学的研究を継続して行ない、得られた成果をその都度疫学的調査研究に応用する。

5. 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験

in-vitroで定量的に表現される肝炎ウイルス量（ウイルスの核酸量：copy/ml又はウイルスのコア蛋白量：fm/ml）と感染価（Chimpanzee infectious dosis；CID/ml）との関係を確定し、得られた成績を肝炎ウイルス感染の予防対策、血液の安全性確保の指標等を確立するための基礎とする。

B. 研究方法

3年計画の1年目にあたる本年度は、分担研究者の大半を一新し、新たな体制でA.に掲げた研究目的の達成をめざした研究を開始した。

1. HCVキャリア対策策定のための研究

- 1) HCVキャリア発見のための効率的な検査手順の確立と、これを実地に応用した場合の効果を検証した。
- 2) 検診等により発見されたHCVキャリア

の初診率、継続受診率の向上を図るための体制の整備に着手した。

- 3) 献血等を契機に発見されたHCVキャリアを前方視的に追跡し、肝発がん率を把握すると共に、肝発がんのリスク要因の解明を試みた。

- 4) HCVキャリアの肝外病変としての口腔粘膜病変に関する実地調査を行なった。

2. HCVキャリア、肝がん関連の資料の収集、編纂

- 1) 1999年1月から、12月までの1年間の全国の日赤血液センターにおける全献血者の中から、初回献血者689,863例分のデータを抽出し、性、年齢、地区別にみたHCV抗体陽性率、HBs抗原陽性率を算出した。

- 2) 1995年から1999年までの全国市町村別にみた肝がんによる標準化死亡比を算出、地図上に提示した。

3. 透析医療施設におけるHCV感染防止対策策定のための研究

- 1) 7カ国（日・米・英・西・仏・独・伊）の代表的な施設から約1万人を無作為に抽出したデータベースからのデータ、および日本透析医学会統計調査委員会のデータを解析し、血液透析医療現場におけるHCV感染の実態把握を試みた。

- 2) 現時点における透析施設におけるウイルス肝炎院内感染対策のあり方を提示し、予防効果を検証するための前方視的調査研究の必要性を提言した。

- 3) 複数の透析医療施設の全患者を対象として、3ヶ月に1回の頻度で調査を行ない、HCVキャリア率、HCV感染の新規発生率を調査、解析した。

- 4) 3) に示した透析患者のうち、HCVキャリア270例を対象として、HCV core peptide の定量的測定を行ない、血中のHCV量の経時的変動、およびその特性に

ついて解析した。

4. C型、B型および非B-C型肝炎の分子ウイルス学的研究

肝炎ウイルスのゲノム解析、系統樹の作成、ウイルス蛋白の発現等の方法論を駆使して、上記ウイルスの分子、ウイルス学的研究を展開した。

5. 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験

日赤血液事業部により供与を受けた、HCV感染のウィンドウ期にある供血者血漿（HCV RNA量： 10^7 copy/ml、HCV抗体：陰性、genotype 1b）の感染価決定のための実験を継続中である。

C. 結果と考察

1. HCVキャリア対策策定のための研究

1) 地域住民を対象としたHCV検診の推進と残された問題点

①岩手県では、2001年3月までの40歳以上のHCV検診受診者計89,167例、および本研究班が推奨した「HCVキャリア発見の手順」に従った、2002年度の受診者8,678例を対象として集計を行なった。

89,167例を対象とした解析結果から、(i) HCVキャリア率は全体では1.02% (980/89,167) であり、65歳から69歳の年齢層では1.52% (204/13,388) と最も高い値を示すことが明らかとなった。

(ii) 検診等により発見されたHCVキャリアの医療機関への受診率（はがきの返信による確認例）は、調査対象とした1,376例中512例（40.8%）に止まり、このうち指定医療機関へは289例（51.4%）が、それ以外の医療機関へは273例（48.6%）が受診していることが明らかとなった。このことから、紹介先医療機関（17施設）の担当医との打合わせ会議を定例化し、受診者の継続通院の徹底を図るため、初診時の問診、検査項目、および結果の説明についての統一指針を作

成した。その結果、(iii) 継続受診率は、前年度までの76%から79.2%に増加し、特に指定医療機関（17施設）では96.5%と、確実にその効果があがったことが明らかとなった。(iv) 2002年度のHCV検診受診者8,678例を対象として、本研究班が推奨した4つの「HCVキャリア発見のための検査手順」のうちのmicro-EIA法によりHCV検診を実地に行ない、この方法による検査手順は、凝集法（HCV PHA法）による検査手順と同等の効果、精度を発揮する有用な手順であることを立証した。(v) 検診により発見されたHCVキャリアを対象として調査した結果、検診により初めてHCVキャリアであることがわかった比率は、男性では72%、女性では64.5%と高率にのぼり、地域住民を対象としたHCV検診を実施する意義の一端が示された（鈴木班員）。

②広島県では、2000年度末までに、県内の34市町村（4市、25町、5村）でHCV検診を実施した。このうち、本研究班が推奨した「HCVキャリア発見の手順」に従って検診を実施したのは28市町村、受診者実数は、50,491例である。得られた成績を解析した結果、(i) HCVキャリア率は、受診者全体で見ると、3.4%、2000年時点の年齢に換算した世代別のHCVキャリア率をみると、60歳以上の世代では、6%を超える高い値を示すこと、(ii) 特別政令市である広島市では、受診者30,341例を対象として、一定の検査手順で検査を行ない集計を行なった結果、HCVキャリア率は全体で見ると、2.4% (732/30,341) であること、(iii) 第一次スクリーニング検査に、一般に用いられているサンドウィッチ法を用いて、それぞれの試薬に記されたカットオフ値以上を「抗体陽性」と判定した場合、全受診者の9.8% (2,962/30,341) が「HCV抗体陽性」と判定されることが明らかとなった（田中（純）班員）。

③佐賀県では、1999年までに、計185,291

例が検診を受け、凝集法（HCV PHA法）によるHCV抗体陽性率は8.1%、50歳以上に限定した場合、HCV抗体陽性率は10.4%にのぼることが明らかとなっている。同県では、佐賀県肝疾患対策委員会を設置し、市民公開講座、肝炎患者友の会、保健婦講習会、病診連携の推進を企画し、また、これまでの検診により、「HCV抗体陽性」と判定された受診者の中からHCVキャリアを見出す検診（査）体制の整備を進めている（山本班員）。

- ④久留米地区では、久留米大学、保健所、市・町事業所、医療機関の4つの部門から構成される肝がん予防対策合同連絡会議を設置し、下記の諸事項を目的とした活動を開始することとしている。平成14年度より、（i）地域住民に対する検診受診前・後の肝疾患、肝がんの診断・予防・治療についての講演会、療養相談、（ii）保健婦を対象とした教育、指導（久留米大学第二内科医師が担当）、（iii）第一線の臨床医に対する指導は、肝臓専門医や指導医を中心とする小グループの学習単位を構成し、具体的な症例をもととし、討論を中心とする教育指導を展開する予定である（佐田班員）。
- ⑤大阪府赤十字血液センターにおいて、1991年から1993年までの間にHCV抗体陽性（2⁺HCV PHA価以上）と判定された2,027例をコホートとして、9年間にわたって前方視的に追跡した（2,027例中、発見時の年齢が40歳以上、大阪在住の献血者数は1,927例）。（i）1,927例を対象とした前方視的追跡調査を行なった結果、98ヶ月の追跡期間内に、53例（男性44例、女性9例）の肝発がん例を見出した。（ii）53例の肝発がん時の年齢は、平均59.3歳であった。（iii）HBs抗原陽性のHCVキャリアでは、HCV単独のキャリアに比して、肝発がんのリスクが高いものの、HBc抗体共存の有無は、肝発がんリスクを修飾することを支持するとの成績は得られなかった（田中（英）班員）。

⑥HCVキャリアに比較的高い頻度で随伴する口腔粘膜病変（扁平苔癬、口腔粘膜白板症）に関する調査を行ない、口腔に扁平苔癬を有する患者の約40%が性器にも扁平苔癬が合併していることを初めて明らかにした（長尾班員）。

2. HCVキャリア、肝がん関連の資料の収集、編纂

1) 健常者集団における肝炎ウイルスキャリア率

日赤血液事業部の全面的な協力のもとに、1999年1月から12月までの1年間の全献血者から、初回献血者689,863例を抽出し、性、出生年別に、HCV抗体陽性率、HBs抗原陽性率を算出した。（i）HCV抗体陽性率は、全体的にみて、近畿以西の西日本地区においてやや高い値を示すが、いずれの地区においても年齢の高い集団で高い陽性率を示すことが明らかとなった。（ii）HBs抗原陽性率も、全体的にみて西日本で高い値を示す傾向がみられ、とくに全国いずれの地区においても50歳から59歳の世代での陽性率が高い点が注目された（田中（純）班員）。

2) 人口動態統計資料をもとに、1995年から1999年までの全国の市町村別にみた肝がんの標準化死亡比を求め提示した（三浦班員）。

3. 透析医療施設におけるHCV感染防止対策策定のための研究

- 1) 世界7カ国（日・米・英・西・仏・独・伊）が参加するDOPPS（Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study）のデータベースからのデータをもとに、従属変数をHCV抗体陽性患者数、年間HCV抗体陽転数、独立変数として、国、施設、患者の背景を採用し、多因子ロジスティック比例ハザード回帰分析を行なった。また、日本透析医学学会統計調査委員会（秋葉隆委員長）が行なった

全国の透析施設統計調査「わが国の慢性透析の現況」からHCV肝炎関連のデータを解析した結果、以下の事項が明らかとなった。(i) 国別にみたHCV抗体陽性率では、日本は、西(22.2%)、伊(22.1%)に次いで第3位(19.5%)に位置すること、(ii) 国別にみたHCV抗体陽転率(%/年)では、日本は伊(3.9%)に次いで第2位(3.6%)に位置すること、が明らかとなった。(iii) わが国における慢性透析患者数は、2000年末の段階で206,134人、粗死亡率は9.4%であるが、1999年末の時点でのHCV RNA陽性例とそれ以外の患者の1年後までの生命予後の調査を行なった結果、HCV RNA陽性の患者で死亡のリスクが高いことが明らかとなった。(iv) 現時点における透析医療施設における肝炎ウイルス感染予防対策を提言した(秋葉班員)。

- 2) 9透析施設の協力の下に、HCV感染のウイルス、血清学的調査を実施した。その結果、(i) HCVキャリア率は、1999年11月～2001年8月までの21ヶ月間の間に1回以上検査を行なった2,275例中、318例14.0%であった。(ii) 調査期間内に2回以上検査が可能であり、かつ調査開始時にHCV抗体が陰性であった1,668中10例にHCVの新規感染が認められ(0.42/100人年)、これら10例は、いずれも調査期間内にキャリア化したことが確認された。(iii) 調査期間内に3回以上の検査が可能であったHCVキャリア277例の血中のHCV量の変動を、HCV core peptideの定量により追跡したところ、40歳以上の症例の約16%でHCV量の変動が認められ、変動幅も大きくなる傾向が認められた。なお、この傾向は、女性に比して男性でより顕著に認められた(田中(純)班員)。

以上の成績は、透析医療施設における

HCV感染防止対策の強化が必要であり、その際、HCVキャリアの血中のウイルス量の変動をモニターすることが有効であることを示すものであると言える。

4. C型、B型及び非B-C型肝炎の分子、ウイルス学的研究

- 1) 米国のHCVキャリア(genotype 1a)の長期観察(10年以上)例のシリーズ血清を用い、HCV遺伝子の塩基配列を決定し、分子進化学的検討を行ない、日本のHCVキャリア(genotype 1b)を用いた同様の検討結果と対比した結果、HCV感染の拡散は日本では、アメリカより早い時期に始まったことを示唆する成績が得られた(溝上班員)。
- 2) genotype HBV/Gの遺伝子解析を行なった結果、(i) 近年HBVの7番目の遺伝子型として報告されたHBV/Gは、core領域に特徴的な36塩基の遺伝子挿入という共通する特徴を有すること、(ii) HBV/GがHBV/Aと共感染した場合には、ゲノムのrecombinationが高頻度におこること、が明らかとなった(溝上班員)。
- 3) アジア地域におけるHBVのハイブリット遺伝子型(B/C recombinant HBV株)の分子疫学的検討とその臨床的意義について検討した。その結果、(i) B/C recombinant HBV株は、日本以外のアジアの国に広く分布するが、non-recombinant HBV株は日本に特有な株であること、(ii) HBVの遺伝子型Cへのrecombinationはprecore/core遺伝子に限局して発生していることが明らかとなった。また、背景因子を一致させたcase-control studyから、non-recombinant HBV株は、B/C recombinant HBV株に比して早期にHBe抗原からHBe抗体へセロコンバージョンを起こすことが示唆され、両者の病原

性の相違を推測させる成績が得られた
(溝上班員)。

- 4) HEVの組み換え中空粒子を発現し、これを抗原としたELISA法によるHEV抗体検出系を確立し、血清疫学的調査を行なった。わが国の北部、中央部、南部に位置する県から1993年に収集された約900の血清を対象とした調査からは、(i) 高齢層になる程、抗体保有率も高くなる傾向を示し、50歳以上の世代で40%近くになる地域もみられること、(ii) 地域により、抗体保有率に差がみられ、それぞれ1.9%、3.3%、14.1%の値を示すこと、(iii) わずかの例外を除き、IgG型HEV抗体価はいずれも低く、わずか1例にのみIgM型HEV抗体が検出された。非A～非C型急性肝炎、60例を対象とした検討からは、(i) 60例中15例(25%)がE型肝炎と診断され、(ii) 1例を除き、輸入感染例であること、(iii) 肝炎急性期の血清のみならず、IgMが消失する発症後2ヶ月までの血清であれば、E型肝炎の診断が可能であること、が明らかとなった。
- 5) HEVの組み換え中空粒子をマウスに経口投与したところ、(i) 10、50、100 μ g の投与群のうち、50 μ g 投与群が最も良い反応を示すこと、(ii) 初回免疫1週間には血中にIgM型抗体の、3週間にはIgG型抗体の産出がみられ、5週間には糞便中IgA型抗体の出現もみられ、経口投与による明らかな免疫効果が観察された(武田班員)。
- 6) 東京、埼玉、札幌に存在する、海外渡航歴のない日本人に発生したE型肝炎例からHEVを分離、塩基配列を決定し、比較系統解析を行なった結果、「日本固有株」と呼び得るHEV株がわが国に存在することが明らかとなった(三代班員)。

5. 霊長類(チンパンジー)を用いた感染実

験

HCV感染のウインドウ期にある供血者血漿(HCV RNA量: 10^7 copy / ml、HCV抗体: 陰性、HCV genotype: 1b)を、それぞれのチンパンジーの自己血清により段階稀釈し、各1mlづつを経静脈的に接種し、それぞれの経過を観察中である。

D. 結論

1. 医療背景の異なる4つのモデル地区において、HCV検診を推進し、それぞれの地区の実情に即した形でのHCVキャリアの健康管理システムの構築を開始した。
2. 4つの「HCVキャリア発見のための検査手順」を提示し、このうちの1つを実地に応用し、その精度、効率を検証した。
3. 初回献血者約69万人分のデータをもとに、初めて、全国規模での性、年齢、地区別のHCV抗体陽性率、HBs抗原陽性率を算出、提示した。
4. 1995年から1999年までの全国市町村別にみた、肝がん標準化死亡比を算出、地図上に提示した。
5. わが国の透析医療現場におけるHCVキャリア率、HCVキャリアの新規発生率を調査、提示し、世界7カ国のデータベースから得られた成績と比較、対比した。
6. HCVキャリア透析患者集団を前方視的に追跡し、性、年齢別にみた血中ウイルス量の変動状態を初めて明らかにした。
7. HCVの遺伝子を解析し、日本では米国よりも早い時期に第1次のHCV感染の拡散がおこったことを示唆する成績を得た。
8. HBVの遺伝子を解析し、genotypeの異なる特定のHBVが共感染した際にゲノムのrecombinationが高頻度におこることを明らかにした。
9. アジア地域に広く分布するHBVのハイ

ブリッド遺伝子型に比べて、日本固有のHBV株ではHBe抗原からHBe抗体へのセロコンバージョンが早期に起こることを明らかにした。

10. 輸入感染例以外のE型肝炎がわが国にも存在し、「日本固有株」とも言うべきHEV株がわが国に存在することを明らかにした。
11. HEVの組み換え中空粒子をマウスに経口投与することにより、糞便中にIgA型HEV抗体が出現し、免疫を誘導できることを明らかにした。
12. HCV感染のウィンドウ期のヒト血漿を段階稀釈してチンパンジーに接種し、血清中のHCV RNA量と感染価との関係を決定するための実験を実施、経過を観察中である。

E. 知的財産権の出願・登録

なし

F. 文献

(吉澤 浩司)

- 1) 吉澤浩司, 田中純子, 小山富子, 水戸英寿, 水井正明:
B型肝炎ウイルス感染の疫学 (1) B型肝炎の新しい展開 第22回犬山シンポジウム, 9-13, 2001.
- 2) 吉澤浩司, 片山恵子, 熊谷純子, 小宮 裕, 水井正明, 大野尚文:
B型肝炎ウイルス感染の疫学 (2) , B型肝炎の新しい展開 第22回犬山シンポジウム, 14-17, 2001.
- 3) 吉澤浩司:
病因論に基づいた肝炎・肝がん対策, 学術講演会 講演録, 2-14, 2001.
- 4) 田中純子, 吉澤浩司:
肝炎ウイルスと感染者数の推移, 慢性肝炎診療マニュアル, 5-11, 2001.
- 5) 片山恵子, 田中純子, 吉澤浩司:
HCV感染者の動向と感染経路, 臨床病理, 49(8) , 741-746, 2001.
- 6) 田中純子, 吉澤浩司:

肝がん, 肝炎検診, がん検診の適正化に関する調査研究事業 新たながん検診手法の有効性の評価 報告書, 325-362, 2001.

- 7) 田中純子, 長神英聖, 水井正明, 片山恵子, 熊谷純子, 小宮裕, 吉澤浩司:
HCVキャリアの自然史解明の試み-マルコフモデルを用いた検討-, 日本公衆衛生雑誌, 48(10), 817, 2001.
 - 8) 片山恵子, 長神英聖, 熊谷純子, 小宮裕, 水井正明, 田中純子, 吉澤浩司:
献血者におけるHCV, HBV感染率-コホートでみた性, 年齢分布-, 日本公衆衛生雑誌, 48(10): 815, 2001.
 - 9) Nagao Y, Tanaka J, Nakanishi T, Moriya T, Katayama, K, Kumagai J, Komiya Y, Itoh Y, Myoken Y, Fujihara M, Sata M, Yoshizawa H:
High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area. Hepatology Research , 22(1): 27-36, 2001.
 - 10) Yoshizawa H:
Hepatocellular Carcinoma Associated with Hepatitis C virus Infection in Japan ; Projection to Other Countries in the Foreseeable Future. Oncology, 62(1): 8-17, 2002.
 - 11) 吉澤浩司:
HCV感染者の効率的なスクリーニング, 臨床医, 28(1): 7-11, 2002.
 - 12) 片山恵子, 田中純子, 水井正明, 吉澤浩司:
わが国における肝炎ウイルスキャリアの動向, 医学のあゆみ, 200(1): 3-8, 2002.
 - 13) 吉澤浩司, 飯野四郎:
ウイルス肝炎 診断, 予防, 治療 - ウイルス肝炎対策の指針 - , 文光堂 (東京) 第2版, 2002.
- (溝上 雅史)
- 14) Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Michitaka K, Ishikawa K, Ichida T, Okanoue T, Yotsuyanagi H, Iino S:
A case-control study for clinical and molecular biological differences

- between hepatitis B virus of genotypes B and C. *Hepatology*, 33(1):218-223, 2001.
- 15) Tanaka Y, Primi D, Wang RY, Umemura T, Yeo AE, Mizokami M, Alter HJ, Shih JW:
Genetic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family. *Journal of Infectious Diseases* , 183(3):359-367, 2001.
- 16) Isaka M, Yasuda Y, Mizokami M, Kozuka S, Taniguchi T, Matano K, Maeyama J, Mizuno K, Morokuma K, Ohkuma K, Goto N, Tochikubo K:
Mucosal immunization against hepatitis B virus by intranasal co-administration of recombinant hepatitis B surface antigen and recombinant cholera toxin B subunit as an adjuvant. *Vaccine* , 19(11-12):1460-1466, 2001.
- 17) Nakano T, Lu L, Hu X, Mizokami M, Orito E, Shapiro C, Hadler S, Robertson B:
Characterization of hepatitis B virus genotypes among Yucpa Indians in Venezuela. *Journal of General Virology* , 82(Pt 2):359-365, 2001,
- 18) Ding X, Mizokami M, Yao GB, Xu B, Orito E, Ueda R, Nakanishi M:
Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirology* , 44(1):43-47, 2001,
- 19) Sugauchi F, Mizokami M, Orito E, Ohno T, Kato H, Suzuki S, Kimura Y, Ueda R, Butterworth LA, Cooksley WGE:
A novel variant genotype C of hepatitis B virus identified in isolates from Australian Aborigines: complete genome sequence and phylogenetic relatedness. *Journal of General Virology* , 82(Pt 4):883-892, 2001.
- 20) Lu L, Nakano T, Orito E, Mizokami M, Robertson BH:
Evolution of accumulation of hepatitis C virus mutations in a chronically infected chimpanzee: comparison of the core, E1, HVR1, and NS5b regions. *Journal of Virology* , 75(6):3004-3009, 2001.
- 21) Iijima Y, kato T, Miyakawa H, Ogino M, Mizuno M, Sugihara K, Ando T, Fujiwara K, Orito E, Ueda R, Mizokami M:
Effect of interferon therapy on Japanese chronic hepatitis C virus patients with anti-liver/kidney microsome autoantibody type 1. *J Gastroenterology & Hepatology* , 16(7):782-788, 2001.
- 22) Nakano T, Shapiro CN, Halder SC, Casey JL, Mizokami M, Orito E, Robertson BH:
Characterization of hepatitis D virus genotype III among Yucpa Indians in Venezuela, *Journal of General Hepatology* , 82(pt 9):2183-2189, 2001.
- 23) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino S, Tanaka E, Suzuki K, Watanabe H, Hige S, Mizokami M:
Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*, 34(3):590-594, 2001.
- 24) Kato H, Orito E, Sugauchi F, Ueda R, Gish RG, Usuda S, Miyakawa Y, Mizokami M:
Determination of hepatitis B virus genotype G by polymerase chain

- reaction with hemi-nested primers. *Journal of Virological Methods*, 98(2):153-159, 2001.
- 25) Yoshioka K, Kobayashi M, Orito E, Watanabe K, Yano M, Sameshima Y, Kusakabe A, Hirofuji H, Fuji A, Kuriki J, Arao M, Murase K, Mizokami M, Kakumu S:
Biochemical response to interferon therapy correlates with interferon sensitivity-determining region in hepatitis C virus genotype 1b infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 8(6): 421-429, 2001.
- 26) Ding X, Mizokami M, Ge XA, Orito E, Iino S, Ueda R, Nakanishi M:
Different hepatitis B virus genotype distributions among asymptomatic carriers and patients with liver diseases in Nanning, southern China. *Hepatology Research* (in press).
- 27) Ruzibakiev R, Kato H, Ueda R, Yuldasheva N, Hegay T, Avazova, Kurbanov F, Zhalaliev M, Tuichiev L, Achundjanov B, Mizokami M:
Risk factors and seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection in Uzbekistan. *Intervirology* (in press).
- 28) Sugauchi F, Mizokami M, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Kato H, Hashimoto T, Manabe T, Ueda R:
Liver transplantation-associated *de novo* hepatitis B virus infection: application of molecular evolutionary analysis. *Intervirology* (in press).
- 29) Kato H, Orito E, Gish RG, Bzowej N, Newman M, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Usuda S, Miyakawa Y, Mizokami M:
Hepatitis B e Antigen in Sera from Individuals Infected with Hepatitis B Virus of Genotype G. *Hepatology* (in press).
- (鈴木 一幸)
- 30) 鈴木一幸, 阿部弘一, 宮坂昭生, 遠藤龍人, 井正勝, 滝川康裕, 石川和克: 急性肝炎および劇症肝炎におけるHBV genotypeと病態, 第 22回犬山シンポジウム記録, アークメデイア, 東京, :129-132, 2001.
- 31) 鈴木一幸, 阿部弘一, 宮坂昭生: B型肝炎ウイルス: 劇症化時の治療, *医学のあゆみ*, 200:69-72, 2002.
- 32)) Takagi H, Nagamine T, Abe T, , Takayama H, Sato K, Otsuka T, Kakizaki S, Hashimoto Y, Matsumoto T, Kojima A, Takezawa J, Suzuki K, Sato S, Mori M:
Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J of Viral Hepatitis*, 8:367-371, 2001.
- 33) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino S, Tanaka E, Suzuki K, Watanabe H, Hige S, Mizokami M:
Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan, *Hepatology*, 34:590-594, 2001.
- 34) 宮坂昭生, 岡野継彦, 熊谷一郎, 小野寺誠, 佐藤慎一郎, 阿部弘一, 鈴木一幸, 石川和克: 高齢者急性C型肝炎の臨床像, *日本高齢消化器医学会誌* 3:129-133, 2001,
- (武田 直和)
- 35) Li T-C, Takeda N, Miyamura T:
Oral administration of hepatitis E virus-like particles induces a systemic and mucosal immune response in mice. *Vaccine*, 19: 3476-3484, 2001.
- 36) Lin K-H, Chern C-L, Chu P-Y, Cheng C-H, Wang H-L, Sheu M-M, Huang W-L, Pongsuwanna Y, Yamamoto S, Yoshino S, Ishiko H,

Takeda N:

Genetic Analysis of Recent Taiwanese Isolates of a Variant of Coxsackievirus A 24. *J,Med,Virol*, 64, 269-274, 2001.

- 37) Magden J, Takeda N, Li T, Auvinen P, Ahola T, Miyamura T, Merits A, Kaariainen L:
Virus-Specific m RNA Capping Enzyme Encoded by Hepatitis E Virus. *J Virol*, 75(14): 6249- 6255, 2001.
- 38) Sasaki J, Kusuhara Y, Maeno Y, Kobayashi N, Yamashita T, Sakae K, Takeda N, Taniguchi K:
Construction of an Infectious cDNA Clone of Aichi Virus (a New Member of the Family Picornaviridae) and Mutational Analysis of a Stem-Loop Structure at the 5' End of the Genome. *Virology*, 75 (17) :8021-8030, 2001.
- 39) Tanaka E, Takeda N, Li T-C, Orii K, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Iijima T, Takayama T, Miyamura T, Yoshizawa K:
Seroepidemiological study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly developed antibody assay. *J, Gastroenterol*, 36: 317-321,2001.
- 40) Sheikh S, Sugitani M, Kinukawa N, Moriyama M, Arikawa Y, Komiyama K, Li T-C, Takeda N:
Ishaque SM, Hasan M, Suzuki K.: Hepatitis E virus infection in fulminant hepatitis patients and apparently healthy population in Bangladesh.
Am J Trop Med Hyg(in press),2002.

(田中 純子)

- 41) 田中純子, 吉澤浩司:
肝炎ウイルスと感染者数の推移. 慢性肝炎診療マニュアル, 5-11, 2001.
- 42) 吉澤浩司, 田中純子, 小山富子, 水戸英寿,

水井正明:

B型肝炎ウイルス感染の疫学 (1)

B型肝炎の新しい展開 第22回犬山シンポジウム:9-13,2001.

- 43) 片山恵子, 田中純子, 吉澤浩司:
HCV感染者の動向と感染経路, 臨床病理, 48:741-746,2001.
- 44) 田中純子, 吉澤浩司:
肝がん、肝炎検診. がん検診の適正化に関する調査研究事業 新たながん検診手法の有効性の評価 報告書:325-362,2001.
- 45) 田中純子, 長神英聖, 水井正明, 片山恵子, 熊谷純子, 小宮裕, 吉澤浩司:
HCVキャリアの自然史解明の試み-マルコフモデルを用いた検討-, 日本公衆衛生雑誌 48:817, 2001.
- 46) 片山恵子, 長神英聖, 熊谷純子, 小宮裕, 水井正明, 田中純子, 吉澤浩司:
献血者におけるHCV, HBV感染率-コホートでみた性, 年齢分布-. 日本公衆衛生雑誌 48: 817, 2001.
- 47) Nagao, Y, Tanaka J, Nakanishi, T, Moriya, T, Katayama, K, Kumagai, J, Komiya, Y, Itoh, Y, Myoken, Y, Fujihara, M, Sata, M, Yoshizawa, H:
High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyper-endemic area, *Hepatojogy Research* , 22(1):7-36,2001.
- 48) 田中純子, 水井正明, 小山富子:
日本のHCVキャリア数の推定 自覚症状がないまま潜在するHCVキャリア数, 臨床医, 28: 2-6, 2002.
- 49) 片山恵子, 田中純子, 水井正明, 吉澤浩司:
わが国における肝炎ウイルスキャリアの動向. 医学のあゆみ,200: 3-8,2002.

(山本 匡介)

- 50) Wada I, Hara T, Yamamoto K:
Population-based study of hepatitis C virus infection and hepatocellular carcinoma in western Japan, *Hepatology Research* (in press)
- 51) 原俊哉, 山本匡介:

- C型肝炎多発地区における疫学調査. 肝胆膵,43(5),755-761,2001.
- (田中 英夫)
- 52) 田中英夫.
HCV新規感染者－推定感染率と原因. 臨床医. 28: 15-18, 2002.
- 53) 田中英夫.
C型肝炎の疫学動向. 肝胆膵. 43: 713-719, 2001.
- 54) 津熊秀明, 田中英夫.
肝細胞癌の疫学. 消化器外科. 24: 531-538, 2001.
- 55) 田中英夫, 津熊秀明.
我が国における肝細胞癌の疫学動向. 日本臨床. 59: 7-12, 2001.
- 56) 田中英夫, 津熊秀明.
日本の肝癌の疫学的特徴. 臨床と研究. 78: 4-7, 2001.
- 57) 田中英夫, 津熊秀明, 大島明.
日本の肝癌の特徴. 癌と化学療法. 28, (2):151-154, 2001.
- 58) Noda T, Imamichi H, Tanaka H, Kawata A, Hirano K, Ando T, Yoneda H, Iwata Y, Kinoshita N.:
Cause-specific mortality risk among male alcoholics residing in the Osaka metropolitan area. Psychiatry Clin Neurosci, 55: 465-472, 2001.
- (長尾 由実子)
- 59) Nagao Y, Tanaka J, Nakanishi T, Moriya T, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Itoh Y, Myoken Y, Fujihara M, Sata M, Yoshizawa H,
High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area. Hepatol Res 22: 27-36,2002.
- 60) Sata M, Nagao Y.: Hepatitis virus and extrahepatic manifestations-skin, mucosa, muscle, and hematopoietic organs-. Int Med , 40: 185-189,2001.
- 61) 長尾由実子, 亀山忠光,
扁平苔癬とC型肝炎ウイルス, 日口粘膜誌 .7: 1-19,2001.
- 62) 長尾由実子, 佐田通夫,
特集/日常診療における肝炎・肝癌の診かた考え方, A型肝炎の現状と今後, 診断と治療 . 89: 1776-1779,2001.
- 63) 長尾由実子, 佐田通夫,
特集C型肝炎のすべて, C型肝炎と肝外病変, 肝胆膵, 43: 847-861,2001.
- 64) 佐田通夫, 長尾由実子,
A型肝炎の最近の動向と合併症, 肝臓, 42(11): 575-580, 2001.
- 65) 長尾由実子, 佐田通夫,
HCV感染における肝外病変, Annual Review 消化器2001, 中外医学社 東京 ; 25-30,2001.
- 66) Nagao Y, Tsubone K, Kimura R, Hanada S, Kumashiro R, Ueno T, Sata M,
High prevalence of anticardiolipin antibodies in patients with HCV-associated oral lichen planus. Int J Mol Med(in press). 2002.
- 67) 長尾由実子, 佐田通夫,
扁平苔癬とC型肝炎, 歯界展望 (in press)2002.
- 68) 長尾由実子, 佐田通夫,
今日の消化器疾患治療指針第2版, 肝炎ウイルスによる肝外病変, 医学書院 東京 (in press) 2002.
- 69) 長尾由実子, 佐田通夫,
今日の消化器疾患治療指針第2版, 急性肝炎1, A型肝炎, 医学書院 東京 (in press) 2002.
- 70) 長尾由実子, 佐田通夫,
臨床消化器病学, 肝炎ウイルスによる肝外病変 朝倉書店 東京 (in press)2002.

II. 分担研究報告

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
C 型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究
平成 13 年度分担研究報告書

地域住民を対象とした HCV キャリアの診療体制の構築とその推進
—HCV 検査法とそのキャリアの追跡調査について—
分担研究者 鈴木一幸 岩手医科大学第一内科教授

研究要旨 1996 年 4 月から導入した住民検診における HCV キャリア検出法および新たに構築した HCV 検査法(AXSYM)の評価を行い、HCV キャリアの追跡調査を行った。HCV 検査法では従来法(PHA 法)に比べて AXSYM 法での HCV キャリアの発見率が高く、より効果的な検査手順であることが確認された。2001 年 3 月までに岩手県における 40 歳以上の対象住民の 11.6%が受診し、HCV キャリア率は 1.02%であった。キャリア発見後の医療機関受診後の実態をアンケート調査にて行ったところ、継続して管理されている者は昨年(2000 年)の 76%から 79.2%に増加し、とくに指定医療機関(17 施設)では 96.5%と確実に増加してきた。これには紹介先医療機関担当医との連絡協議会を定期的開催し HCV キャリアの管理体制を再確認させた効果が反映されたものと考えられた。診断名の経年的変化について検討が可能であった 137 名では無症候性キャリアから慢性肝炎、慢性肝炎から肝硬変、肝細胞癌などへの進行例が 15 例(10.9%)認められた。今後、HCV キャリアの受診先医療機関との密接な連携をもとに治療の適応の有無を含めたより効果的な対策をさらに推進させることが重要と考えられた。

研究協力者

阿部弘一、宮坂昭生、熊谷一郎（岩手医科大学第一内科）
石川和克（岩手県立大学看護学部）
小山富子（岩手県予防医学協会臨床検査課）

A. 研究目的

我々は平成 12 年度までに岩手県における各自治体住民を対象にした検診および団体職員や事業所に従事する職員を対象にした人間ドック検診において効率の良い HCV キャリア検

査法を取り入れ、多くの無症状の HCV キャリアの発見と医療機関の紹介に努めてきた。さらに HCV キャリアの医療機関への受診勧告を行い、受診後の追跡調査(治療の有無を含めた)のため、検診で発見された HCV キャリアが受診した各医療機関に対して受診者のアンケート調査を行いその実態を検討してきた。しかし、実際の受診率は未だ満足すべきものではなく、継続受診者も全体の 76%に止まっていた。さらに、継続受診者の中には病態の進展をみた者も存在し、

HCV キャリアの管理方法や治療の重要性が改めて指摘されていた。

平成 13 年度より新たに「C 型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究」を行う研究班が組織され、また 40 歳以上の一般住民に対する HCV 検診が全国的にスタートすることになった。そこで、効率的な HCV スクリーニング法を検証し、HCV キャリアの受診率の向上と効果的な追跡および管理方法(治療による介入を含む)を明らかにすることを目的として検討した。

B. 研究方法

1996 年 4 月～2001 年 3 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 歳以上の総数 89,167 人(男性 44,051 人、女性 45,116 人)を対象とした。なお、平成 13 年度の検診受診者は 8,678 人である。

HCV キャリアの診断には「HCV コア抗体(CP14)によるスクリーニング→HCV 抗体力価測定(PHA 法)→Amplacor 法によるウイルス血症の確認」を用いたが、平成 13 年度は定量域の広い HCV 抗体測定系である酵素抗体法(EIA 法:AXSYM)との比較検討を行った。

HCV キャリアと診断された検診者には、岩手県予防医学協会、岩手県医師会および岩手医科大学第一内科との密接な連携をもとに消化器あるいは肝臓病の専門内科医が常勤して

いる 17 の専門医療機関を指定医療機関として通知して受診を勧めた。受診者については各々の医療機関(非指定医療機関も含む)から受診した旨の返信をもらうこととし、さらに HCV キャリアの追跡調査のためこれら医療機関へアンケートを再度送付した(表 1)。なお、アンケート調査においては個人情報の漏れがないよう十分倫理面に配慮した。

C. 研究結果

1. HCV 検査法の比較

平成 13 年度の検診受診者 8,678 人について従来の PHA 法と AXSYM 法を同時に行い、両者の HCV 陽性率を比較検討した。図 1,2 に両測定法による HCV 検出の流れとその結果を示した。いずれの方法も一次スクリーニングにより、PCR 法による HCV-RNA 測定が必要な受診者を選別して現在 HCV ウイルスに感染している者と感染していない者とを鑑別するものである。その結果、従来法では一次スクリーニングで 92 人(1.06%)が陽性(OD2.0 以上)と判定され、その力価より 2ndにある 63 人について HCV-RNA を測定し、55 人(0.63%)が陽性であった。最終的に HCV 陽性者と判定された者は 80 人(0.92%)であった。一方、AXSYM 法では一次スクリーニングで 155 人(1.79%)が陽性と判定されたが、その測定値が 15-100 未満にある 57 人について HCV-RNA を測定し、50 人(0.58%)が陽性であった。最終的に HCV 陽性者と判定された者

は 82 人(0.95%)であった。すなわち、AXSYM 法では従来法で検出されなかった 2 例が新たに HCV キャリアとして判定された。なお、AXSYM 法で HCV-RNA が検出されなかったのは 1 検体であった。両測定法の比較を図 3 に示した。

2. HC キャリアの実態と追跡調査

1) 年齢階級別および男女別にみた HCV キャリア率 (表 2)

2001 年 3 月までの受診者数の合計は 89,167 人となりこれは岩手県の 40 歳以上の人口の 11.6%にあたり順調に受診者数の増加がみられた。年代別、男女別にみた HCV 陽性率を検討すると、HCV キャリアは 89,167 人中 908 人(1.02%)で加齢とともに高率となり、65~69 歳で最も高く 1.52%を示した。また、50 代までは男性が高率で 60 代からは女性が高率であった。

2) 検診後の医療機関受診率

HCV キャリアと診断された検診者のうち 1,376 人について医療機関への受診の葉書を送付した。また、実際に医療機関を受診したか否かを確認するために各医療機関より葉書を返信させた。その結果、葉書の回収率は 512 人(40.8%)であり、そのうち指定医療機関へは 289 人(51.4%)、それ以外の医療機関には 273 例(48.6%)が受診していた。

3) 紹介先医療機関担当医との連絡協議会の開催

平成 13 年 10 月 13 日に紹介先医療機関(17 施設)の担当医との打ち合わせ会議を開催した。受診者の継続通

院の徹底を計るため、初診時の問診、検査項目および結果の説明内容についての統一指針を再度確認し、受診者の肝機能状況に応じて、3~6 ヶ月ごとの定期的受診を指導し、年 1 回は超音波検査を行うこととした。

4) 医療機関受診者の追跡調査(表 3)

医療機関受診が明らかになった検診者の通院・診療状況を確認するためにアンケートによる追跡調査を行った。平成 13 年度は受診継続者 211 人と新たに HCV キャリアと診断された 68 人について調査を行い、主治医の記載による返信結果をもとに集計した。回答数は全体で 221 人(79.2%)であり、指定医療機関からの回答は 137 人(96.5%)と高く、非指定医療機関からは 84 人(61.3%)と低かった。

検診により初めて HCV 陽性と指摘された比率は男性 72%、女性 64.5%であった。全体では 67.9%であり、年齢が高いほど検診で HCV 陽性と指摘される比率が高かった(表 4)。

初診時の診断名(表 5)は、慢性肝炎あるいは無症候性キャリアが 80%以上を占め、肝硬変は 3.2%であり、肝臓癌は認めなかった。

医療機関に受診した HCV 陽性者のその後の通院状況について、継続的にアンケート調査が可能であった 185 例で検討すると、107 例(57.8%)は定期的通院をしていたが、来院しなくなった者も 63 例(34.1%)に認められた(表 6)。

次に、診断名の経年的変化について追跡可能であった 137 名について

検討した。表 7 に示すように、無症候性キャリアから慢性肝炎へ(2 例)、慢性肝炎から肝硬変へ(8 例)、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌へ(5 例)の進行例が計 15 例(10.9%)認められた。一方、慢性肝炎から無症候性キャリアへの改善が 11 例(8.0%)、不変が 104 例(75.9%)であった。各々の現在の平均年齢は肝細胞癌への進行例がやや高く、診断名の進行例で経過月数が長かった。

診断名の経年的変化と血清 ALT 値との関連(表 8)を検討すると、慢性肝炎から肝硬変への進行例で検診受診時および最終受診時とも他の病態よりも血清 ALT は高値を示した。また、診断名の経年的変化と IFN 治療の有無を検討すると慢性肝炎例においても未だ IFN の未治療例が多い結果であった(表 9)。

D. 考察

平成 14 年 4 月より 40 歳以上の一般住民における新たな HCV キャリアの発見と肝癌の発生予防を見据えた C 型肝炎の検診事業がスタートする。より効率的に HCV キャリアを発見するためには、簡便で、安価、かつ精度の高い検査手順を確立することが極めて重要である。従来行ってきた PHA 法では AXSYM 法に比較して HCV-RNA 測定を行う例数は少なかったが、最終的な HCV 陽性者(キャリア)の発見率は PHA 法 80 名(0.92%)、AXSYM 法 82 名(0.95%)で後者による検出率が高かった。また、PHA 法で

は抗体力価の判定に熟練を要することから簡便さの面でも AXSYM 法が有用と考えられる。

HCV キャリアの医療機関への受診率は全体としては約 40%である。しかし、この中には受診していても医療機関が返信葉書を出していない例も含まれている可能性がある。今後は、新たに発見された HCV キャリアが医療機関を受診しやすい環境を作るための事後指導や保健婦活動などを通じて HCV に関する正しい知識の啓蒙活動をさらに推進させる必要がある。また、各医療機関からの返信義務を徹底させ、追跡調査についても脱落例を出来るだけ少なくするために継続的な講習会や勉強会を行う必要がある。幸いなことに、平成 13 年度は追跡調査の回答数が増加してきており、今後の成果が向上する可能性がある。

C 型肝炎では慢性肝炎、肝硬変を経て肝癌に至る自然歴が明らかにされている。したがって、HCV キャリアの発見とともに肝機能異常を伴う者に対しては適切な治療による介入は極めて重要である。今年度の調査では肝硬変あるいは肝癌への進行例が約 11%認められ、また慢性肝炎と診断された例においても IFN 療法を施行していた例は少なかった。発見された HCV キャリアが高年齢であることも積極的な治療ができない理由の一つと考えられるが、新たな IFN や抗ウイルス剤の登場により今後は治療対象者が広がる可能性もある。