

バイオマーカーを利用した慢性肝炎の増悪因子（化学物質暴露等） 及び健康管理に関する研究

分担研究者 荻野 景規 金沢大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

病院の外来及び入院中の慢性肝炎患者の血液生化学的検査、尿中 8-ヒドロキシグアニン（8-OHdG）値などを指標として、職業、作業内容、生活習慣などがどのように関与するかを検討し、次のような結論を得た。男性で現在仕事をしていない人はしている人に比べ、女性で喫煙している人は喫煙をしていない人に比べ、さらに C 型慢性肝炎の人は他の肝炎の人に比べ尿中 8-OHdG/クレアチニンが、有意に高値を示した。8-OHdG/クレアチニンと職種や有害業務との関連性は認められなかったが、血清トランスアミナーゼ（AST、ALT）は有害業務経験のある男性でそれぞれ高い傾向と有意な高値を示した。以上の結果より、尿中 8-OHdG/クレアチニンは肝機能ではなく、生体の発ガン性因子への暴露を示すバイオマーカーとなり得ることや、有害業務は慢性肝炎の肝機能の増悪因子となり得ることが示唆された。

A. 研究目的

慢性肝炎の増悪には、生活上のストレスのみならず、就労上の様々な要因が関与すると想像されるが、労働負荷と肝炎増悪に関してはほとんど科学的データがない。そこで、本研究では、作業関連要因と慢性肝炎の増悪との関係について、血液生化学的肝機能検査に酸化ストレスのバイオマーカーである 8-OHdG を加えて検討する。

B. 研究方法

対象：

山口県の某病院の外来及び入院中の慢性肝炎（B 型、C 型、非 B 非 C）の患者を対象とし、インフォームドコンセントを十分行った後、採尿と記名式による自己記入式質問調査を行った。

質問調査：

質問調査は、1）既往歴・家族歴、2）職業歴、3）有害業務について、4）喫煙歴、5）飲酒歴、6）健康食品、7）食生活などの項目からなる。

尿中 8-OHdG 測定：

尿中 8-OHdG は ELISA 法、補正のためのクレアチニン値は Folin-Wu 法により測定した。

調査内容は、インフォームドコンセントにより得た情報をすべて連結可能匿名化し、内容が外部にもれないことを保証し、金沢大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

慢性肝炎 38 例の血液生化学的肝機能検査、尿中 8-OHdG、質問調査などより次の結果を得た。

被験者の年齢分布は、男性で 40 歳代から 70 歳代、女性で 50 歳代から 80 歳代までであった（表 1）。

被験者全員の採尿時の肝機能検査値及び尿中 8-OHdG から、血清 ALT(GPT)、AST(GOT)は、 52.63 ± 33.1 U/l, 50.31 ± 32.45 U/l と正常値よりは高いものの期待するほど高い値ではなかった。また、尿中 8-OHdG は 7.44 ± 4.95 ng/ml、 10.09 ± 5.71 ng/mg クレアチニンと比較的低い値であった（表 2）。採尿時の肝機能検査値及び尿中 8-OHdG/クレアチニンの相関行列をみると、血清 Alb は、TP とよく相関し、AST(GOT)は ALT(GPT)と、また ALP と γ -GTP も非常に良く相関していた。そこで、8-OHdG/クレアチニンと相関する検査項目を検討したが、明らかなものは認められなかった（表 3）。

肝機能検査値及び尿中 8-OHdG/クレアチニンを男女別に比較すると、ALT(GPT)、AST(GOT)が女性で有意に高かった（表 4）。

AST(GOT)又は ALT(GPT)が正常の人と異常の人

の間で尿中 8-OHdG、8-OHdG/クレアチニンを比較したが、有意な変化は認められなかった（表 5、6）。

尿中 8-OHdG/クレアチニンが 15 までと 16 以上の人を分け、肝機能検査値の平均値に差があるかを検討すると、16 以上の人で ChE が有意に低い値を示した（表 7）。

現在の仕事の有無や職業別に尿中 8-OHdG/クレアチニン、血清 AST、ALT を比較すると、男性で仕事をしていない人はしている人に比べ 8-OHdG/クレアチニンに高い傾向を認めたが、血清 AST、ALT では何ら変化を認めなかった（表 8）。

職業別では、これらの値には何ら変化を認めなかった（表 9）。

さらに、以前従事した職業と尿中 8-OHdG、血清 AST、ALT に関しても、有意な変化や傾向は認められなかった（表 10）。

有害職場勤務経験で尿中 8-OHdG/クレアチニン、血清 AST、ALT を検討すると、尿中 8-OHdG/クレアチニンは、男性では有害業務の有無では有意な差は認められなかったが、血清 AST、ALT は有害業務経験者でそれぞれ高い傾向もしくは有意に高い値を示した（表 11）。女性では、有害業務経験者がいなかったのので、比較ができなかった。生活習慣で喫煙と尿中 8-OHdG/クレアチニンを検討すると、女性で現在喫煙している人は、喫煙経験のない人に比べ有意に高い値を示した（表 12）。しかしながら、この関係は、男性では認められなかった。また、飲酒に関しては、女性で過去に飲酒歴のある人が、飲酒歴のない人に比べ有意さはないが、高い傾向を認めた（表 13）。肝炎の型別に尿中 8-OHdG/クレアチニン、血清 AST、ALT を比較すると、分散分析により尿中 8-OHdG/クレアチニン、血清 ALT に C 型肝炎で有意又は高い傾向を認めた（表 14、15、16）。

D. 考察

これまでの検討より、尿中 8-OHdG/クレアチニンを上昇させる因子として、肉体労働、喫煙、C 型慢性肝炎などが指摘され、高年齢は減少させる因子として指摘されている。この点、われわれの検討でも、喫煙と C 型慢性肝炎で上昇が認められており、酸化ストレスと言うよりは発ガン性因子の暴露を示していると思われる。すでに、発ガン性重金属であるヒ素と 8-OHdG/クレアチニン上昇の関係は、多くの報告で認められているところである。

今回の検討より尿中 8-OHdG/クレアチニンは肝機能の指標にはなり得ないが、C 型肝炎との関係は、多くの報告で認められるように、発ガン

性との関係を知り得るバイオマーカーとしての期待がかけられる。

本研究の、作業関連要因が慢性肝炎患者の肝機能に及ぼす影響をみるためのバイオマーカーという点では、8-OHdG/クレアチニンは有用とはいえないが、従来の肝機能の指標である AST、ALT は慢性肝炎患者の有害業務（有機溶剤、有機溶剤以外の化学物質）経験者において有意に高い値を示したことから、十分有用性のある検査であることが、再認識される。またこのことは、慢性肝炎の患者における有害業務は過去の経験だけでも、その後の慢性肝炎の病態に持続的に影響を与える可能性があり、その意味から今回の検討は、非常に意味あるものと思われる。

今後、さらに症例を重ね検討する必要があると思われる。

E. 結論

有害業務（有機溶剤、有機溶剤以外の化学物質）は、その業務を中止してからも慢性肝炎の肝機能の病態に悪影響を与える可能性がある。

さらに、尿中 8-OHdG/クレアチニンは、肝機能の指標にはなり得ないものの、発ガン性の要因である喫煙や C 型肝炎などの病態を反映する可能性があり、別の意味で重要なバイオマーカーとなり得るものと思われる。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

- | | |
|---------|------|
| 1. 論文発表 | 該当無し |
| 2. 学会発表 | 該当無し |

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当無し |
| 2. 実用新案登録 | 該当無し |
| 3. その他 | 該当無し |

表 1 被験者の年齢分布

| | 40 歳代 | 50 歳代 | 60 歳代 | 70 歳代 | 80 歳以上 | 合計 |
|--------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 男子 (人) | 4 | 3 | 8 | 6 | 0 | 21 |
| (%) | 10.53 | 7.89 | 21.05 | 15.79 | 0.00 | 55.26 |
| 女子 (人) | 0 | 2 | 9 | 5 | 1 | 17 |
| (%) | 0.00 | 5.26 | 23.68 | 13.16 | 2.63 | 44.74 |
| 合計 (人) | 4 | 5 | 17 | 11 | 1 | 38 |
| (%) | 10.53 | 13.16 | 44.74 | 28.95 | 2.63 | 100.00 |

表2 被験者全員の採尿時の血液値および尿中（8-OHdG/クレアチン）値

| Variable | N | Mean | SD | Minimum | Maximum |
|---------------------|----|--------|--------|---------|---------|
| TP | 38 | 7.56 | 0.46 | 6.20 | 8.80 |
| Alb | 38 | 4.06 | 0.42 | 2.90 | 4.70 |
| A/G | 38 | 1.18 | 0.21 | 0.60 | 1.60 |
| AST(GOT) | 38 | 52.63 | 33.10 | 18.00 | 187.00 |
| ALT(GPT) | 38 | 50.31 | 32.45 | 7.00 | 169.00 |
| LDH | 38 | 220.86 | 42.18 | 149.00 | 320.00 |
| ChE | 38 | 241.81 | 87.25 | 98.00 | 435.00 |
| ALP | 38 | 330.34 | 175.16 | 151.00 | 1095.00 |
| γ -GTP | 38 | 54.36 | 53.55 | 7.00 | 234.00 |
| T-Bil | 38 | 1.01 | 0.54 | 0.16 | 2.74 |
| 8-OHdG(ng/ml) | 38 | 7.44 | 4.95 | 0.85 | 22.61 |
| クレアチン(mg/ml) | 38 | 0.80 | 0.45 | 0.12 | 1.96 |
| 8-OHdG/クレアチン(ng/mg) | 38 | 10.09 | 5.71 | 3.57 | 27.04 |

表3 採尿時の血液値および尿中（8-OHdG/クレアチン）値の相関行列

| | TP | Alb | A/G | GOT | GPT | LDH | ChE | ALP | γ-GTP | T-Bil | 8-OHdG/ クレアチン |
|------------------|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|
| TP | | 0.51** | -0.09 | 0.14 | 0.03 | -0.22 | -0.09 | 0.35* | 0.21 | -0.13 | -0.22 |
| Alb | | | 0.78** | -0.23 | -0.16 | -0.36* | 0.44** | -0.13 | -0.18 | -0.40* | -0.21 |
| A/G | | | | -0.38* | -0.24 | -0.24 | 0.57** | -0.36* | -0.38 | -0.34* | -0.07 |
| GOT | | | | | 0.92** | 0.24 | -0.32* | 0.27 | 0.14 | 0.12 | 0.17 |
| GPT | | | | | | 0.19 | -0.23 | 0.09 | 0.05 | 0.06 | 0.17 |
| LDH | | | | | | | -0.16 | 0.32* | 0.11 | 0.36* | -0.08 |
| ChE | | | | | | | | -0.27 | -0.13 | -0.16 | -0.24 |
| ALP | | | | | | | | | 0.47** | 0.24 | 0.07 |
| γ-GTP | | | | | | | | | | 0.04 | -0.28 |
| T-Bil | | | | | | | | | | | -0.02 |
| 8-OHdG/ クレアチン | | | | | | | | | | | |

* : P<0.05、 ** : P<0.01

表 4 被験者 38 名の男女別血液値および尿中 (8-OHdG/クレアチン) 値の比較

| | Variable | N | Mean | SD | Minimum | Maximum |
|----|-------------------------|----|---------|--------|---------|---------|
| 男子 | TP | 21 | 7.58 | 0.37 | 7.00 | 8.40 |
| | Alb | 21 | 4.10 | 0.47 | 3.10 | 4.70 |
| | A/G | 21 | 1.20 | 0.22 | 0.80 | 1.60 |
| | AST(GOT) | 21 | 43.23 | 20.21 | 18.00 | 97.00 |
| | ALT(GPT) | 21 | 41.71 | 20.81 | 7.00 | 78.00 |
| | LDH | 21 | 211.52 | 37.06 | 154.00 | 297.00 |
| | ChE | 21 | 244.90 | 87.37 | 105.00 | 426.00 |
| | ALP | 21 | 275.90 | 89.97 | 151.00 | 477.00 |
| | γ -GTP | 21 | 54.61 | 55.41 | 8.00 | 234.00 |
| | T-Bil | 21 | 1.12 | 0.68 | 0.16 | 2.74 |
| | 8-OHdG(ng/ml) | 21 | 7.36 | 5.02 | 0.85 | 22.61 |
| | クレアチン(mg/ml) | 21 | 0.85 | 0.48 | 0.13 | 1.96 |
| | 8-OHdG/クレアチン (ng/mg) | 21 | 9.41 | 5.18 | 4.05 | 24.38 |
| 女子 | TP | 17 | 7.54 | 0.57 | 6.20 | 8.80 |
| | Alb | 17 | 4.02 | 0.37 | 2.90 | 4.50 |
| | A/G | 17 | 1.17 | 0.20 | 0.60 | 1.50 |
| | AST(GOT) | 17 | 64.23 * | 42.01 | 18.00 | 187.00 |
| | ALT(GPT) | 17 | 60.94 * | 40.96 | 11.00 | 169.00 |
| | LDH | 17 | 232.41 | 46.28 | 149.00 | 320.00 |
| | ChE | 17 | 238.00 | 89.62 | 98.00 | 435.00 |
| | ALP | 17 | 397.58 | 228.34 | 194.00 | 1095.00 |
| | γ -GTP | 17 | 54.05 | 52.85 | 7.00 | 197.00 |
| | T-Bil | 17 | 0.88 | 0.25 | 0.45 | 1.43 |
| | 8-OHdG(ng/ml) | 17 | 7.54 | 5.02 | 0.87 | 20.32 |
| | クレアチン(mg/ml) | 17 | 0.74 | 0.42 | 0.12 | 1.73 |
| | 8-OHdG/クレアチン (ng/mg) | 17 | 10.93 | 6.36 | 3.57 | 27.04 |

* : $0.05 < p < 0.10$ (男女間の平均値の検定)

表5 AST 値が正常と 38 以上の場合の尿中 (8-OHdG/クレアチン) 値の比較

| | Variable | N | Mean | SD | Minimum | Maximum |
|-----------|---------------------|----|-------|------|---------|---------|
| AST 正常 | 8-OHdG(ng/ml) | 16 | 8.43 | 4.88 | 2.91 | 22.61 |
| | クレアチン(mg/ml) | 16 | 0.92 | 0.47 | 0.26 | 1.96 |
| | 8-OHdG/クレアチン(ng/mg) | 16 | 9.89 | 4.42 | 4.05 | 18.64 |
| AST 38 以上 | 8-OHdG(ng/ml) | 22 | 6.73 | 4.99 | 0.85 | 20.32 |
| | クレアチン(mg/ml) | 22 | 0.71 | 0.43 | 0.12 | 1.51 |
| | 8-OHdG/クレアチン(ng/mg) | 22 | 10.23 | 6.59 | 3.57 | 27.04 |

表6 ALT 値が正常と 42 以上の場合の尿中 (8-OHdG/クレアチン) 値の比較

| | Variable | N | Mean | SD | Minimum | Maximum |
|----------|---------------------|----|-------|------|---------|---------|
| ALT 正常 | 8-OHdG(ng/ml) | 19 | 7.60 | 5.11 | 0.85 | 22.61 |
| | クレアチン(mg/ml) | 19 | 0.89 | 0.49 | 0.17 | 1.96 |
| | 8-OHdG/クレアチン(ng/mg) | 19 | 8.95 | 4.30 | 4.05 | 18.64 |
| AST42 以上 | 8-OHdG(ng/ml) | 19 | 7.28 | 4.92 | 0.87 | 20.32 |
| | クレアチン(mg/ml) | 19 | 0.72 | 0.41 | 0.12 | 1.51 |
| | 8-OHdG/クレアチン(ng/mg) | 19 | 11.22 | 6.77 | 3.57 | 27.04 |

表7 尿中 (8-OHdG/クレアチン) 値が 15 までと 16 以上のときの血液値の比較

| | Variable | N | Mean | SD | Minimum | Maximum |
|-------------------------|---------------|----|---------|--------|---------|---------|
| 8-OHdG/クレアチン値が 15 まで | TP | 31 | 7.62 | 0.43 | 6.90 | 8.80 |
| | Alb | 31 | 4.10 | 0.42 | 2.90 | 4.70 |
| | A/G | 31 | 1.19 | 0.22 | 0.60 | 1.60 |
| | AST(GOT) | 31 | 48.93 | 22.60 | 18.00 | 98.00 |
| | ALT(GPT) | 31 | 46.93 | 22.88 | 8.00 | 98.00 |
| | LDH | 31 | 221.74 | 41.40 | 154.00 | 320.00 |
| | ChE | 31 | 255.51 | 88.92 | 98.00 | 435.00 |
| | ALP | 31 | 326.16 | 184.82 | 151.00 | 1095.00 |
| | γ -GTP | 31 | 53.64 | 56.92 | 7.00 | 234.00 |
| | T-Bil | 31 | 1.01 | 0.50 | 0.16 | 2.63 |
| 8-OHdG/クレアチン値が 16 以上 | TP | 7 | 7.30 | 0.52 | 6.20 | 7.80 |
| | Alb | 7 | 3.87 | 0.41 | 3.10 | 4.20 |
| | | 7 | 1.15 | 0.17 | 0.80 | 1.30 |
| | AST(GOT) | 7 | 69.00 | 61.80 | 19.00 | 187.00 |
| | ALT(GPT) | 7 | 65.28 | 59.65 | 7.00 | 169.00 |
| | LDH | 7 | 217.00 | 48.79 | 149.00 | 267.00 |
| | ChE | 7 | 181.14* | 46.30 | 105.00 | 257.00 |
| | ALP | 7 | 348.85 | 133.87 | 170.00 | 562.00 |
| | γ -GTP | 7 | 31.00 | 26.52 | 8.00 | 71.00 |
| | T-Bil | 7 | 1.02 | 0.76 | 0.56 | 2.74 |

* : $p < 0.05$ (8-OHdG/クレアチン値が 15 までと 16 以上の群間)

表8 現在の仕事有無別の尿中（8-OHdG/クレアチン）値および血中AST、ALT値

(1) 尿中（8-OHdG/クレアチン）値

| | | N | Mean | SD |
|----|----------|----|---------|------|
| 男子 | 仕事をしている | 11 | 7.39 | 2.28 |
| | // していない | 10 | 11.63 # | 6.59 |
| 女子 | 仕事をしている | 2 | 7.86 | 5.13 |
| | // していない | 15 | 11.33 | 6.54 |

#:p=0.059（有意ではないが、男子の仕事をしていない群は、している群に比べて高い傾向がある）

現在仕事をしていない方が、肉体的にはダメージが多いのかもしれない。

(2) 血中AST値

| | | N | Mean | SD |
|----|----------|----|-------|-------|
| 男子 | 仕事をしている | 11 | 44.63 | 17.77 |
| | // していない | 10 | 41.70 | 23.49 |
| 女子 | 仕事をしている | 2 | 42.50 | 34.64 |
| | // していない | 15 | 67.13 | 43.06 |

それぞれの間に有意差なし。

(3) 血中ALT値

| | | N | Mean | SD |
|----|----------|----|-------|-------|
| 男子 | 仕事をしている | 11 | 44.18 | 18.81 |
| | // していない | 10 | 39.00 | 23.52 |
| 女子 | 仕事をしている | 2 | 34.50 | 23.33 |
| | // していない | 15 | 64.46 | 42.01 |

それぞれの間に有意差なし。

表9 現在仕事をしている人の職業別尿中（8-OHdG/クレアチン）値および血中 AST、ALT 値

(1) 尿中（8-OHdG/クレアチン）値

| | 仕事の種類 | N | Mean | SD |
|----|------------------------|----|-------|------|
| 男子 | 1.農業・林業の仕事 | 2 | 8.10 | 4.28 |
| | 2.専門的・技術的な仕事 | 2 | 7.82 | 0.33 |
| | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 3 | 6.06 | 1.06 |
| | 6.技能工、採掘・製造・建設および労務の仕事 | 4 | 7.82 | 2.84 |
| | 今仕事をしていない | 10 | 11.63 | 6.59 |
| 女子 | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 2 | 7.86 | 5.13 |
| | 今仕事をしていない | 15 | 11.33 | 6.54 |

| | 仕事の種類 | N | Mean | SD |
|------|----------------------|----|-------|------|
| 男女合計 | 農業・林業の仕事 | 2 | 8.10 | 4.28 |
| | 専門的・技術的な仕事 | 2 | 7.82 | 0.33 |
| | 事務・販売・サービスの仕事 | 5 | 6.78 | 2.85 |
| | 技能工、採掘・製造・建設および労務の仕事 | 4 | 7.82 | 2.84 |
| | 仕事をしていない | 25 | 11.45 | 6.43 |

(2) 血中 AST 値

| | 仕事の種類 | N | Mean | SD |
|----|------------------------|----|-------|-------|
| 男子 | 1.農業・林業の仕事 | 2 | 54.50 | 16.26 |
| | 2.専門的・技術的な仕事 | 2 | 30.50 | 9.19 |
| | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 3 | 45.33 | 25.81 |
| | 6.技能工、採掘・製造・建設および労務の仕事 | 4 | 46.25 | 17.05 |
| | 今仕事をしていない | 10 | 41.70 | 23.49 |
| 女子 | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 2 | 42.50 | 34.64 |
| | 今仕事をしていない | 15 | 67.13 | 42.50 |

| | 仕事の種類 | N | Mean | SD |
|------|----------------------|----|-------|-------|
| 男女合計 | 農業・林業の仕事 | 2 | 54.50 | 16.26 |
| | 専門的・技術的な仕事 | 2 | 30.50 | 9.19 |
| | 事務・販売・サービスの仕事 | 5 | 46.20 | 25.21 |
| | 技能工、採掘・製造・建設および労務の仕事 | 4 | 46.25 | 17.05 |
| | 仕事をしていない | 25 | 56.96 | 38.08 |

(3) 血中 ALT 値

| | 仕事の種類 | N | Mean | SD |
|----|------------------------|----|-------|-------|
| 男子 | 1.農業・林業の仕事 | 2 | 48.00 | 18.38 |
| | 2.専門的・技術的な仕事 | 2 | 35.00 | 15.55 |
| | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 3 | 44.33 | 25.79 |
| | 6.技能工、採掘・製造・建設および労務の仕事 | 4 | 46.75 | 21.65 |
| | 今仕事をしていない | 10 | 39.00 | 23.52 |
| 女子 | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 2 | 34.50 | 23.33 |
| | 今仕事をしていない | 15 | 64.46 | 42.01 |

| | 仕事の種類 | N | Mean | SD |
|------|----------------------|----|-------|-------|
| 男女合計 | 農業・林業の仕事 | 2 | 48.00 | 18.38 |
| | 専門的・技術的な仕事 | 2 | 35.00 | 15.55 |
| | 事務・販売・サービスの仕事 | 5 | 40.40 | 22.31 |
| | 技能工、採掘・製造・建設および労務の仕事 | 4 | 46.75 | 21.65 |
| | 仕事をしていない | 25 | 54.28 | 37.41 |

表 10 以前従事した職業別尿中（8-OHdG/クレアチン）値および血中 AST、ALT 値

（１）尿中（8-OHdG/クレアチン）値

| | 仕事の種類 | N | Mean | SD |
|------|------------------------|----|-------|-------|
| 男子 | 1.農業・林業の仕事 | 1 | 11.13 | - |
| | 2.専門的・技術的な仕事 | 1 | 5.08 | - |
| | 3.管理的な仕事 | 3 | 11.22 | 6.32 |
| | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 3 | 13.27 | 9.78 |
| | 5.保安・運輸・通信の仕事 | 1 | 12.00 | - |
| | 6.技能工、採掘・製造・建設および労務の仕事 | 3 | 10.26 | 7.25 |
| | 以前仕事をしていない | 9 | 7.23 | 2.02 |
| 女子 | 1.農業・林業の仕事 | 3 | 11.25 | 4.19 |
| | 2.専門的・技術的な仕事 | 3 | 16.38 | 15.07 |
| | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 6 | 10.85 | 7.04 |
| | 仕事をしていない | 6 | 9.01 | 3.33 |
| | 仕事の種類 | N | Mean | SD |
| 男女合計 | 1.農業・林業の仕事 | 4 | 11.22 | 3.42 |
| | 2.専門的・技術的な仕事 | 3 | 12.61 | 12.49 |
| | 3.管理的な仕事 | 3 | 11.22 | 6.32 |
| | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 9 | 11.66 | 7.51 |
| | 5.保安・運輸・通信の仕事 | 1 | 12.00 | - |
| | 6.技能工、採掘・製造・建設および労務の仕事 | 3 | 10.26 | 7.25 |
| | 以前仕事をしていない | 15 | 7.95 | 2.67 |

（２）血中 AST 値

| | 仕事の種類 | N | Mean | SD |
|------|------------------------|----|-------|-------|
| 男子 | 1.農業・林業の仕事 | 1 | 66.00 | - |
| | 2.専門的・技術的な仕事 | 1 | 43.00 | - |
| | 3.管理的な仕事 | 3 | 31.00 | 8.18 |
| | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 3 | 59.66 | 32.34 |
| | 5.保安・運輸・通信の仕事 | 1 | 59.00 | - |
| | 6.技能工、採掘・製造・建設および労務の仕事 | 3 | 28.66 | 17.61 |
| | 以前仕事をしていない | 9 | 42.44 | 18.22 |
| 女子 | 1.農業・林業の仕事 | 3 | 69.00 | 41.86 |
| | 2.専門的・技術的な仕事 | 2 | 53.00 | 12.72 |
| | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 6 | 85.83 | 54.21 |
| | 仕事をしていない | 6 | 44.00 | 29.31 |
| | 仕事の種類 | N | Mean | SD |
| 男女合計 | 1.農業・林業の仕事 | 4 | 68.25 | 34.21 |
| | 2.専門的・技術的な仕事 | 3 | 49.66 | 10.69 |
| | 3.管理的な仕事 | 3 | 31.00 | 8.18 |
| | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 9 | 77.11 | 47.64 |
| | 5.保安・運輸・通信の仕事 | 1 | 59.00 | - |
| | 6.技能工、採掘・製造・建設および労務の仕事 | 3 | 28.66 | 17.61 |
| | 以前仕事をしていない | 15 | 38.40 | 19.75 |

(3) 血中 ALT 値

| | 仕事の種類 | N | Mean | SD |
|----|------------------------|---|-------|-------|
| 男子 | 1.農業・林業の仕事 | 1 | 61.00 | - |
| | 2.専門的・技術的な仕事 | 1 | 35.00 | - |
| | 3.管理的な仕事 | 3 | 34.00 | 18.68 |
| | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 3 | 53.33 | 16.04 |
| | 5.保安・運輸・通信の仕事 | 1 | 72.00 | - |
| | 6.技能工、採掘・製造・建設および労務の仕事 | 3 | 18.66 | 19.34 |
| | 以前仕事をしていない | 9 | 43.33 | 19.89 |
| 女子 | 1.農業・林業の仕事 | 3 | 62.66 | 28.36 |
| | 2.専門的・技術的な仕事 | 2 | 60.00 | 24.04 |
| | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 6 | 90.33 | 49.66 |
| | 仕事をしていない | 6 | 31.00 | 18.70 |

| | 仕事の種類 | N | Mean | SD |
|------|------------------------|----|-------|-------|
| 男女合計 | 1.農業・林業の仕事 | 4 | 62.25 | 23.17 |
| | 2.専門的・技術的な仕事 | 3 | 51.66 | 22.30 |
| | 3.管理的な仕事 | 3 | 34.00 | 18.68 |
| | 4.事務・販売・サービスの仕事 | 9 | 78.00 | 44.14 |
| | 5.保安・運輸・通信の仕事 | 1 | 72.00 | - |
| | 6.技能工、採掘・製造・建設および労務の仕事 | 3 | 18.66 | 19.34 |
| | 以前仕事をしていない | 15 | 38.40 | 19.75 |

表 1 1 有害職場勤務経験と尿中（8-OHdG/クレアチン）値および血中 AST、ALT 値

① 有害職場経験の被験者

| | 有害業務経験有り | 経験なし | 合計 |
|-------|----------|-------|--------|
| 男子（人） | 7 | 11 | 18 |
| （％） | 20.59 | 32.35 | 52.94 |
| 女子（人） | 0 | 16 | 16 |
| （％） | 0.00 | 47.06 | 47.06 |
| 合計（人） | 7 | 27 | 34 |
| （％） | 20.59 | 79.41 | 100.00 |

② 有害職場経験有り無し別の尿中 8-OHdG/クレアチン

| | | N | Mean | SD | Minimum | Maximum |
|----|----------|----|-------|------|---------|---------|
| 男子 | 有害職場経験有り | 7 | 11.62 | 6.22 | 6.17 | 24.38 |
| | // 経験なし | 11 | 8.51 | 4.90 | 4.05 | 18.64 |
| 女子 | 有害職場経験なし | 16 | 11.39 | 6.27 | 4.23 | 27.04 |

男子の有害職場経験有りとなし群の平均値には有意の差はなし

③ 有害職場経験有り無し別の血中 AST

| | | N | Mean | SD | Minimum | Maximum |
|----|----------|----|---------|-------|---------|---------|
| 男子 | 有害職場経験有り | 7 | 58.00 # | 26.29 | 24.00 | 97.00 |
| | // 経験なし | 11 | 34.81 | 12.92 | 18.00 | 59.00 |
| 女子 | 有害職場経験なし | 16 | 64.37 | 43.38 | 18.00 | 187.00 |

: p=0.062（有意ではないが、男子の有害職場経験ありは無し群より高い傾向あり）

④ 有害職場経験有り無し別の血中 ALT 値

| | | N | Mean | SD | Minimum | Maximum |
|----|----------|----|--------|-------|---------|---------|
| 男子 | 有害職場経験有り | 7 | 57.14* | 19.44 | 24.00 | 72.00 |
| | // 経験なし | 11 | 33.09 | 19.21 | 7.00 | 72.00 |
| 女子 | 有害職場経験なし | 16 | 60.31 | 42.21 | 11.00 | 169.00 |

* : p<0.05（男子の有害職場経験あり群と無し群の間）

⑤ 有害職場の内訳

男子 7 名の有害職場の内訳は下記のとおりである。

①有機溶剤----- 4 名（そのうち 1 名は騒音、寒冷、1 名は騒音の複数回答有り）

②有機溶剤以外の化学物質-----2 名

③記入なし-----1 名

表 1 2 喫煙別の尿中 (8-OHdG/クレアチン) 値

| | | N | Mean | SD |
|----------------------------|-----------|----|---------|------|
| 男子 | 喫煙経験なし | 2 | 7.52 | 1.70 |
| | 過去に喫煙経験あり | 14 | 5.92 | 4.05 |
| | 現在喫煙している | 4 | 7.30 | 2.93 |
| 女子 | 喫煙経験なし | 10 | 8.19 | 3.43 |
| | 過去に喫煙経験あり | 1 | 16.05 | — |
| | 現在喫煙している | 3 | 17.32 * | 8.47 |
| *:p<0.05(女子の喫煙なし群に比べ有意に高い) | | | | |
| | | N | Mean | SD |
| 男女合計 | 喫煙経験なし | 12 | 8.08 | 3.16 |
| | 過去に喫煙経験あり | 15 | 10.89 | 5.88 |
| | 現在喫煙している | 7 | 11.59 | 7.54 |

表 1 3 飲酒別の尿中 (8-OHdG/クレアチン) 値

| | | N | Mean | SD |
|-----------------------------------|-----------|----|-------|------|
| 男子 | 飲酒経験なし | 1 | 5.84 | — |
| | 過去に飲酒経験あり | 18 | 9.96 | 5.42 |
| | 現在飲酒している | 2 | 6.24 | 0.10 |
| 女子 | 飲酒経験なし | 8 | 8.34 | 3.75 |
| | 過去に飲酒経験あり | 7 | 14.67 | 7.95 |
| | 現在飲酒している | 1 | 6.99 | — |
| (女性の過去に飲酒経験有り群の平均値が高いが統計的には有意差なし) | | | | |
| | | N | Mean | SD |
| 男女合計 | 飲酒経験なし | 9 | 8.06 | 3.60 |
| | 過去に飲酒経験あり | 25 | 11.28 | 6.42 |
| | 現在飲酒している | 3 | 6.49 | 0.43 |

表 1 4 肝炎型別の尿中 (8-OHdG/クレアチン) 値

| | | N | Mean | SD |
|----|---------|----|-------|------|
| 男子 | B 型 | 5 | 7.25 | 2.48 |
| | C 型 | 13 | 11.26 | 5.66 |
| | 非 B 非 C | 3 | 4.96 | 0.89 |
| 女子 | B 型 | 2 | 10.20 | 1.83 |
| | C 型 | 11 | 12.43 | 7.33 |
| | 非 B 非 C | 4 | 7.15 | 2.77 |

男女それぞれの群において、肝炎型別間の尿中 (8-OHdG/クレアチン) 値に有意差なし。

| | | N | Mean | SD |
|------|---------|----|-------|------|
| 男女合計 | B 型 | 7 | 8.09 | 2.59 |
| | C 型 | 24 | 11.80 | 6.36 |
| | 非 B 非 C | 7 | 6.21 | 2.34 |

一元配置分散分析により、肝炎型別間の尿中 (8-OHdG/クレアチン) 値に有意差($p<0.05$)あり。

表 1 5 肝炎型別の血中 AST 値

| | | N | Mean | SD |
|----|---------|----|-------|-------|
| 男子 | B 型 | 5 | 41.20 | 18.45 |
| | C 型 | 13 | 46.46 | 22.34 |
| | 非 B 非 C | 3 | 32.66 | 12.85 |
| 女子 | B 型 | 2 | 27.00 | 12.72 |
| | C 型 | 11 | 78.36 | 44.30 |
| | 非 B 非 C | 4 | 40.50 | 22.54 |

男女それぞれの群において、肝炎型別間の血中 GOT 値に有意差なし。

| | | N | Mean | SD |
|------|---------|----|-------|-------|
| 男女合計 | B 型 | 7 | 37.14 | 17.38 |
| | C 型 | 24 | 61.08 | 37.80 |
| | 非 B 非 C | 7 | 39.14 | 14.17 |

肝炎型別間の血中 GOT 値に有意差なし。

表 1 6 肝炎型別の血中 ALT

| | | N | Mean | SD |
|----|---------|----|-------|-------|
| 男子 | B 型 | 5 | 40.00 | 22.43 |
| | C 型 | 13 | 46.46 | 22.34 |
| | 非 B 非 C | 3 | 22.33 | 12.50 |
| 女子 | B 型 | 2 | 30.50 | 17.67 |
| | C 型 | 11 | 78.36 | 45.62 |
| | 非 B 非 C | 4 | 40.50 | 22.54 |

男女それぞれの群において、肝炎型別間の血中 GPT 値に有意差なし。

| | | N | Mean | SD |
|------|---------|----|-------|-------|
| 男女合計 | B 型 | 7 | 37.28 | 20.22 |
| | C 型 | 24 | 59.25 | 35.41 |
| | 非 B 非 C | 7 | 32.71 | 20.01 |

肝炎型別間の血中 GPT 値に差がある傾向がある (P=0.078、一元配置分散分析による)。

慢性肝障害に対する労働の影響と健康管理の問題点

・通院中の肝炎労働者を対象としたアンケート調査、

分担研究者 田原 章成 産業医科大学第三内科 助教授

研究要旨

B 型・C 型肝炎およびキャリアである労働者（肝炎労働者）に対して適切な健康管理を行うためには、どのような作業関連要因が肝障害の増悪因子となるかを明らかにしておくことが極めて重要となるが、この点に関してはほとんど検討されていない。そこで今回、慢性肝障害で通院中の肝炎労働者を対象に、慢性肝障害に対する労働環境の影響と健康管理上の問題点を明らかにする目的で、アンケート調査を行い、血清トランスアミナーゼ値の推移との比較検討を行った。アンケート調査用紙は 121 名に配布され、有効回答例数は 89 例であった。各背景因子と肝機能の関連では、いずれも有意差はないものの、喫煙者は非喫煙者よりトランスアミナーゼ値が高い傾向にあり、また作業関連要因の中では有機溶剤使用者でトランスアミナーゼ値が高い傾向にあった。日常生活の活動強度とトランスアミナーゼ値の変動との間に明らかな関連は認められなかったが、肝炎の増悪があったと回答した肝炎労働者は、その原因として職場でのストレスや過重労働を挙げている。また肝炎労働者の管理上の問題点としては、通院中の症例の場合、医療機関と産業医あるいは保健師との連携が殆どとれていないようで、職場での肝炎労働者に対する指導も行われていない場合が多かった。これは、肝炎労働者の健康管理を行う上での統一した指針や基準がないことによると思われる。肝炎労働者側からも職場での健康管理の指針や就業制限に関する明確な基準が示されることを要望しており、今後さらに検討を続けていく必要があると思われる。

A. 研究目的

昭和 56 年以降、悪性新生物は本邦の死因順位の第 1 位を占め続けているが、その中で肝及び肝内胆管の悪性新生物による死亡は近年増加の一途を辿っており¹⁾、平成 12 年には、肝及び肝内胆管の悪性新生物は男性の死因順位の第 3 位、女性の第 4 位を占めるに至っている²⁾。肝および肝内胆管の悪性新生物には肝細胞癌をはじめとして、胆管細胞癌、混合型肝癌など多くの種類の悪性腫瘍が含まれるが、肝細胞癌がその約 95%は占め最も多い³⁾。したがって、肝及び肝内胆管の悪性新生腫瘍の予後を改善するための種々の対策を考えると、肝細胞癌にその対策の焦点をあてることが重要となる。

肝細胞癌の原因として本邦で重要なものは C 型肝炎ウイルスと B 型肝炎ウイルスである。日本肝癌研究会は、1996 年から 1997 年までの 2 年間の全国調査では肝細胞癌の 74.8%は HCV 抗体陽性で、16.5%は HBs 抗原陽性であったと報告している³⁾。そして、肝細胞癌はこれらの肝炎

ウイルスが持続感染することにより生じる慢性肝炎や肝硬変を背景として発生することが多く、特に頻度の多い C 型肝炎ウイルスと関連した肝細胞癌の場合、臨床的発癌時にはそのほとんどが背景に肝硬変を有している。肝細胞癌発生に肝硬変がどのような影響を及ぼしているのか未だ十分解明されてはいないが、線維化の進展に伴って発癌率が増加することから、慢性肝炎から肝硬変への進展を阻止することで肝発癌の危険性を低下させる可能性がある。肝線維化は、肝炎の活動性が高いほど、つまり肝逸脱酵素が長期間高値で推移する程、その進展が促進されることから、肝炎活動性をコントロールすることは重要となる。

また、慢性肝炎では持続的に肝細胞壊死が生じており、これに引き続く肝細胞再生が常に起こっている状態にある。肝炎の活動性が高い場合には、多くの肝細胞が障害を受けることから、肝細胞再生が異常に亢進した状態となり、その結果として種々の遺伝子異常が生じ、肝発癌が