

厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）
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14年度分分担研究報告書

新たに発見された HCV キャリアの肝病態
-検診スクリーニング時における血小板数と血清ヒアルロン酸測定の意義-

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 検診で新たに発見された HCV キャリアの医療機関への受診率を向上させるための方策が求められている。その一つとして、医療機関への受診勧奨前に HCV キャリアのおおよその肝病態（とくに慢性肝疾患への進展の有無）を把握することが可能であれば、患者自身の自覚や受診動機を高めることが出来るものと考えられる。そこで、検診時の血液生化学検査項目に血小板数と血清ヒアルロン酸を追加して測定し、新たに発見された HCV キャリア例についてそれらの意義を検討した。その結果、確定診断の得られた慢性肝炎や肝硬変例では検診時の血小板数の低下傾向と血清ヒアルロン酸濃度の増加が認められた。また、血清ヒアルロン酸濃度より層別に検討すると、血清ヒアルロン酸濃度が高値例ほど過去の検診時における血清トランスアミナーゼ値が異常値で変動していた。住民検診の検査項目に血小板数または血清ヒアルロン酸の検査項目を取り入れることにより潜在する HCV キャリアの肝病態の把握がある程度可能であり、検診後の事後指導や医療機関への受診勧奨のための資料になりうるものと考えられる。

研究協力者

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

A. 研究目的

潜在する HCV キャリアを早期に見つけて医療機関への受診を勧奨し、適切な経過観察または治療を継続することにより、最終的に肝癌の発生とそれによる死亡率を低下させるた

め、全国的な節目検診が平成14年度4月より開始された。その際、新たに発見された HCV キャリアは医療機関での精密検査により診断が確定され、治療の必要性が検討されるわけであるが、新たに発見された HCV キャリアの一次または二次医療機関への受診率が未だ低いのが問題となっている。岩手県においても新たに発見された HCV キャリアについては実際に医療機関へ受診したか否かについて毎年葉書による医療機関への調査を

行っているが、医療機関からの回答では約 44%にとどまっているので実状である。平成 14 年度より開始された検診においては各市町村単位で保健婦による受診勧奨などの指導が積極的に行われることが予測され、受診率の向上が期待されている。しかしながら、最終的に医療機関へ受診するか否かは HCV キャリア各々個人の意志によることが大きいのも事実である。HCV キャリアの医療機関への受診率を向上させる一環として、受診勧奨の際に HCV キャリアの肝病態をあらかじめある程度予測することが可能であれば、HCV キャリアが医療機関へ受診する動機付けや自覚を促すことが出来るものと思われる。そこで、検診時の検査項目に慢性肝疾患の病態や進展把握に有用とされている血小板数ならびに血清ヒアルロン酸を追加して測定し、検診スクリーニングにおけるこれら検査法の意義を検討した。

B. 研究方法

岩手県の HCV 高感染地域の一つである S 町において実施された平成 14 年度の検診受診者 3,189 名のうち新たに HCV キャリアと診断された 110 名(3.45%)に対して血小板数と血清ヒアルロン酸の検査項目を追加した。また、これら対象のうち、平成 14 年 10

月末時点で二次医療機関を受診し確定診断の得られた 37 名(33.6%)については各診断名ごとに血小板数と血清ヒアルロン酸濃度を比較検討し、さらにこれら対象の過去の検診における血清トランスアミナーゼ値の推移を retrospective に検討した。血小板数は血球自動分析計、血清ヒアルロン酸濃度は中外製薬株式会社の測定キットにて測定した。

C. 研究成果

1. HCV キャリアの血小板数、血清ヒアルロン酸濃度

新たに発見された HCV キャリア 110 名について血小板数および血清ヒアルロン酸濃度をみると、血小板数は 2.9~33.9 万に分布し、15 万以下は 27 例(24.6%)であった。一方、血清ヒアルロン酸濃度は 9~3,000ng/ml に分布し、異常値(>50ng/ml)を示したのは 56 例(51%)であった。

2. 最終診断の得られた HCV キャリアにおける血小板数、血清ヒアルロン酸濃度

医療機関を受診し精査の結果、確定診断が得られた 37 例について検討した。その成績を図 1 および図 2 に示したが、血小板数、血清ヒアルロン酸濃度(平均値±標準偏差)は、無症候性キャリア(ASC)18 例では各々 18.5 ± 4.0 、 63.7 ± 42.1 、慢性肝炎(CH)17

例では各々 17.6 ± 3.2 、 90.6 ± 109.4 、
肝硬変(LC)2 例では各々の平均 10.5、
556.5 であり、とくにヒアルロン酸濃
度が著明な高値を示した。

3. 新たに発見された HCV キャリ アにおける過去の検診時の肝機能 検査値の推移

新たに発見された HCV キャリアに
ついて血清ヒアルロン酸濃度より
50ng/ml 以下、51-150ng/ml、150ng/ml
以上の 3 段階に分け、過去の検診時
の肝機能検査値ことに血清 ALT 値の
推移を retrospective に検討した。表 1
に示すように、血清ヒアルロン酸濃
度が高い例ほど過去の検診時に血清
ALT 値の異常が持続する頻度が高い
成績であった。

D. 考察

S 町の総人口は 34,329 人（平成 14
年末）であり、以前からの我々の調
査により HCV キャリア率が岩手県で
は最も高い地域であることが明らか
になっている。また、肝癌死亡率(人
口 10 万人対)も 36.3 と岩手県全体と
17.9 に比較して極めて高率である。
そのため、平成 14 年度から新たに開
始された HCV キャリア発見のための
節目検診事業では、40 才以上の対象
者の全員が検診を受診した。その結
果、新たな HCV キャリアが 110 名発
見され、全受診者における HCV キャ

リア率は 3.45%と高率であった。し
かしながら、発見された新たな HCV
キャリアが全員医療機関を受診し、
精査を受けるわけではない。実際に
今回の検討でもその受診率は約 34%
に留まっていた。HCV キャリアに対
して正しい肝炎の知識を啓蒙し、医
療機関への継続受診の重要性を認識
させることが医療機関への受診率の
向上のために必要と考えられる。従
来より、保健婦などが各々の個人の
検診結果をふまえて受診勧奨する際
に、血清 AST や ALT の異常がある
ことを根拠に行うことが多いが、HCV
キャリアであっても全例これらの値
が異常を示すわけではなく、肝硬変
などではむしろ正常値内に留まるこ
とも稀ではない。したがって、血清
AST や ALT 以外に慢性肝疾患の存在
を示唆する検査項目があれば、HCV
キャリアに対する指導の際に有効は
資料になりうるものと考えられる。

そこで今回、我々は医療機関受診
前の HCV キャリアについて血小板数
と血清ヒアルロン酸濃度を測定、さ
らに、確定診断が得られた 37 名につ
いて血小板数と血清ヒアルロン酸濃
度を比較検討したところ、慢性肝炎
および肝硬変と診断された例では血
小板数の低下あるいは血清ヒアルロ
ン酸濃度の増加が観察された。血小
板数の低下は慢性肝疾患の進展とと

もに低下し、とくに 10 万以下では肝硬変の可能性が極めて高いことが知られている。今回の検討でも、肝硬変と診断された 1 例では血小板数が 10 万以下を示した。

一方、血清ヒアルロン酸は肝の線維化マーカーとして有用であり、その濃度は慢性肝疾患の進展とともに増加するが、今回の検討でもとくに慢性肝炎および肝硬変と診断された例はいずれも高値を示す例が多く認められた。血清ヒアルロン酸濃度の増加には加齢、アルコール飲酒、腎機能障害あるいは他疾患（関節リウマチなど）が関係するので、これらの要因を考慮して異常の有無を判定する必要があるが、慢性肝疾患では 130ng/ml 以上を呈すると肝硬変の可能性が極めて高いとされている。さらに、血清ヒアルロン酸濃度レベルと血清 ALT の推移との関連をみると、血ヒアルロン酸濃度が高値の例で血清 ALT の変動が大きいことが明かとなった。

したがって、検診における検査費用の問題が解決されればこれらの検査を従来の検査項目（血清 AST、ALT、 γ GTP）に加えることによって潜在性に存在する慢性肝疾患患者の囲い込みあるいは選別に有効な手段になると思われる。さらに、新たに発見された HCV キャリアの医療機関受診

率の向上のために、保健婦などによる受診勧奨を行う際の資料になりうるものと思われる。

E. 結論

潜在している C 型慢性肝疾患患者を発見し、検診後の事後指導と医療機関への受診勧奨を勧める方策として、検診時の血液生化学検査項目に血小板数と血清ヒアルロン酸濃度を追加することは有用であると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hitoshi Mizuno, Kazuyuki Suzuki, Yasuhiro Takikawa, Yoshiki Sugai, Hajime Tokita, Yoshihiro Akahane, Keiichi Itoh, Yuhko Gotanda, Masaharu Takahashi, Tsutomu Nishizawa, and Hiroaki Okamoto: Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. *J of Clinical Microbiology*, 2002, 40:3209-3218.

2) Kazuyuki Suzuki, Tatsuya Aikawa, and Hiroaki Okamoto: Fulminant hepatitis E in Japan. *New Engl J Med*, 2002, 347:1456.

3) 石井元康、佐藤俊一、石川和克、吉田俊己、吉田 豊、佐々木大輔、須藤俊之、正宗 研、小松真史、小

野 剛、豊田隆謙、三浦雅人、高橋恒男、新澤陽英、斉藤貴史、粕川禮司、高木 徹、黒田聖仁、鈴木一幸：C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の肝細胞癌発生抑制効果. 新薬と臨床 51:768-775, 2002.

4) 鈴木一幸、阿部弘一、熊谷一郎：重症 B 型肝炎はラミブジンか？. 成人病と生活習慣病 32:1009-1011, 2002.

5) 鈴木一幸、阿部弘一、宮坂昭生、岡野継彦、熊谷一郎、佐藤慎一郎、遠藤龍人、滝川康裕：B 型慢性肝疾患の急性増悪による重症化例に対するラミブジンの効果. B 型 C 型肝炎治療の新たな展開、第 23 回犬山シンポジウム記録刊行会編集、アークメディア、東京、2002 年、p65-70.

2. 学会発表

1) 岡野継彦、石川和克、熊谷一郎、宮坂昭生、小野寺 誠、佐藤慎一郎、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸：自然経過で HBsAg の消失をみた無症候性キャリア住民における感染 HBV の genotype 別 S, core promoter, pre core 領域の検討：持続陽性例との比較. 第 88 回日本消化器病学会総会、2002.

2) 岡野継彦、石川和克、熊谷一郎、宮坂昭生、佐藤慎一郎、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸：genotype C の無症候性 HBV

キャリア住民における e 抗原の seroconversion と core promoter, pre core 領域の核酸およびアミノ酸の推移との関連. 第 38 回日本肝臓学会総会、2002.

3) 熊谷一郎、阿部弘一、岡野継彦、宮坂昭生、佐藤慎一郎、遠藤龍人、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸、石川和克：当科における B 型慢性肝疾患に対してのラミブジン(ゼフィックス)投与例の検討-治療適応のについて-. 第 38 回日本肝臓学会総会、2002.

4) 宮坂昭生、熊谷一郎、岡野継彦、佐藤慎一郎、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸、石川和克：C 型慢性肝炎における IFN-β 投与早期のウィルス量の動態-高感度 HCV コア抗原定量法(CLEIA 法)による検討-. 第 38 回日本肝臓学会総会、2002.

5) 熊谷一郎、宮坂昭生、佐藤慎一郎、岩井正勝、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸：B 型慢性肝炎急性増悪重症化例に対するラミブジン治療の検討. 第 6 回日本肝臓学会大会、2002.

6) 岡野継彦、石川和克、熊谷一郎、宮坂昭生、佐藤慎一郎、阿部弘一、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸：genotype 別にみた無症候性 HBV キャリア住民の自然経過における e 抗原の seroconversion に関する検討. 第 6

回日本肝臓学会大会、2002.

7) 及川寛太、遠藤龍人、熊谷一郎、佐藤慎一郎、宮坂昭生、岩井正勝、阿部弘一、滝川康裕、鈴木一幸、岡本宏明、真弓 忠：非 A 非 B 非 C 型急性肝炎における E 型肝炎の実態. 第 6 回日本肝臓学会大会、2002.

8) 熊谷一郎、阿部弘一、宮坂昭生、岡野継彦、川上 格、佐藤慎一郎、遠藤龍人、岩井正勝、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸、石川和克：B 型慢性肝疾患の急性増悪による重症化例に対するラミブジンの効果. 第 6 回日本肝臓学会大会東部会、2002.

9) 宮坂昭生、阿部弘一、熊谷一郎、岡野継彦、宮坂昭生、佐藤慎一郎、遠藤龍人、岩井正勝、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸、石川和克：当科における B 型肝炎硬変に対するラミブジン治療の現況とその効果. 第 6 回日本肝臓学会大会東部会、2002.

G. 知的所有権の取得状況

なし

図1 確定診断が得られたHCVキャリアの
検診時血小板数

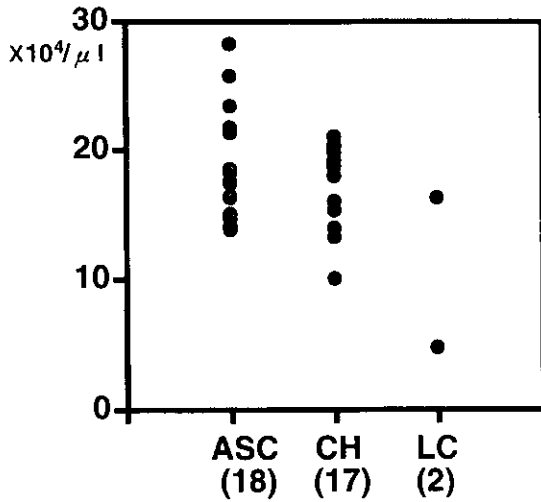


図2 確定診断が得られたHCVキャリアの
検診時血清ヒアルロン酸値

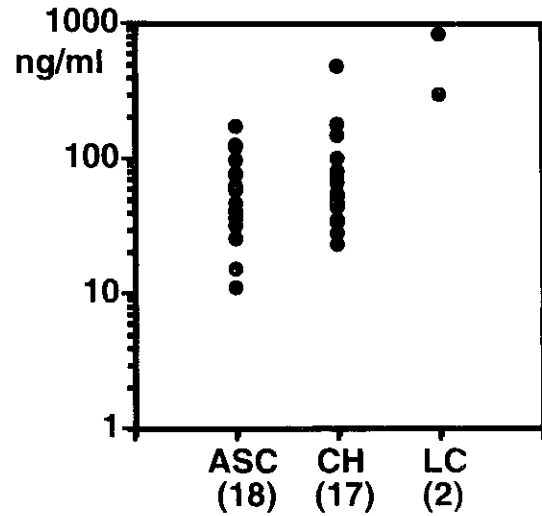


表1 検診時ヒアルロン酸濃度と過去の血清ALT値の推移

ALTの推移	血清ヒアルロン酸濃度 (ng/ml)		
	~50	51~150	151~
40IU/l 以下で変動	27/54 (50.0%)	13/41 (31.7%)	1/15 (6.7%)
100IU/l 以下で変動	22/54 (40.7%)	20/41 (48.8%)	8/15 (53.3%)
100IU/l 以上で変動	5/54 (9.3%)	8/41 (19.5%)	6/15 (40.0%)

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎分野」）
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

分担研究報告書（平成14年度）

- 研究1-A**：HCV高感染地区（福岡県）を対象とした肝臓病検診の予後追跡調査（H14年度）
研究1-B：HCVキャリア住民（広島県）を対象とした肝外病変調査（H14年）
研究2：扁平苔癬の視点からみたHCVの夫婦間感染
研究3：シェーグレン症候群とHCV

分担研究者； 長尾由実子 久留米大学先端癌治療研究センター肝臓部門 助手
研究協力者； 佐田通夫 久留米大学医学部第2内科学講座 教授

研究要旨：**研究1-A**；久留米大学が1990年（平成2年）より継続的に肝臓病検診を施行しているH町（HCV高感染地区）の住民を対象とする。すなわち、1990年当時に検診を受けた町在住の1割住民509名（無作為抽出法による選出）を対象とし、12年後の本年度（2002年）の予後追跡調査を行った。その結果、①H町ではHCVキャリアが高齢化しており、今後高齢者のC型肝炎に対する治療対策が必要である。②最近のHCV新規感染はなかった。③1990年にHCV感染を指摘されたにもかかわらず、定期的な通院を行っていなかった住民に、肝臓の発症が認められた。③インターフェロン（IFN）治療歴のある住民の75%は肝臓専門医で加療を受けていた。従って、かかりつけ医と肝臓専門医との病診連携が不可欠である。**研究1-A, B** 福岡県の肝臓検診でも広島県での肝臓検診でも、HCVキャリアには、肝外病変の合併が高頻度に認められた。**研究2**；粘膜に発現する扁平苔癬は、口腔粘膜に好発するが、性器の粘膜にも発現することがわかっている。しかし、その出現状況は不明であり、わが国では口腔-性器の扁平苔癬（いわゆるvulvovaginal-gingival syndrome）の報告はない。口腔扁平苔癬を有する患者における性器の扁平苔癬の合併率を調査した。その結果、①口腔に扁平苔癬を有する患者には、性器にも高率に合併していた（約40%）。②国内でのvulvovaginal-gingival syndromeを報告した。HCV夫婦間感染が疑われるような症例には、性器病変の精査が望ましい。**研究3**；シェーグレン症候群は、HCVの肝外病変の1つと考えられている。久留米大学病院を受診したC型肝炎患者に対して（IFN治療中や他の肝疾患合併者等は除外）、扁平苔癬を含むシェーグレン症候群の潜在を検索した。その結果、①HCVキャリアにおいて、ヨーロッパ診断基準では25.9%、日本の診断基準では、21%にシェーグレン症候群が認められ、その合併率は、HBVキャリアよりも有意に高率であった。以上より、シェーグレン症候群の診断基準は、煩雑であるため、患者からの訴えがない限り、精査することはほとんどなく、実状は見逃されている可能性が高いと考えられた。

研究1-A：

HCV高感染地区（福岡県）を対象とした肝臓病検診の予後追跡調査（H14年度）

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）は、肝硬変および肝細胞癌による死亡の主な原因となっており、増加の一途をたどっている。この傾向は2010年～2015年頃まで続くものとされており、肝細胞癌の対策は極めて重要である。

我々は、福岡県のH町で、1990

年（平成2年）より定期的に肝臓病検診を行ってきた。1990年に選出された509名（無作為抽出法による町在住の1割住民）の12年後（2002年、平成14年）の予後追跡調査を行うことを目的に検診を行った。一方、HCVは肝疾患以外のさまざまな肝外病変や免疫異常を引き起こすことも知られている。我々は、これらの住民に対して肝疾患の把握だけでなく、口腔癌や口腔前癌病変の発生状況を知るための調査も行なう。すなわち、肝疾患の予後と肝外病変の実態を明らかにすることを目的に検診を行った。

B. 対象と研究方法

509名中の町在住者385名のうち(2002年5月31日付け), 追跡調査に参加同意した139名(平均年齢±SD; 60.6±13.1, M/F; 51/88)を対象にした(表1)。問診・採血・口腔粘膜検査後, 異常が認められた住民に対して, 腹部超音波エコー検査を施行した。ただし, 口腔粘膜検査を受けた住民は, 138名であった(M/F; 50/88)。

問診では, 1990年から本年度までの肝疾患に対する治療方法, 薬の内容, かかりつけ医, 肝外病変の有無(高血圧, 心疾患, 糖尿病, 関節リウマチ, 皮膚疾患, 腎疾患, 甲状腺機能異常, 肝外悪性腫瘍)等を個別面談にて聴取した。口腔粘膜疾患の診断は, 口腔外科専門医によって肉眼的臨床診断を行なうと共に, 病変のあったすべての住民について同意の上で口腔写真を撮影した。検査を受けた全員に対して, 採血結果・口腔粘膜疾患の結果を文書で郵送した。なお, この際に, 加療が必要な住民に対しては, かかりつけ医もしくは肝臓専門医への紹介状を渡した。口腔粘膜疾患の加療や精査が必要な住民については, 久留米大学病院消化器病センターに紹介した。

表1 H町の追跡予後調査/2002年

目的: 平成2年(1990年)にH町で肝臓病検査を受けた509名(無作為抽出法による全住民の割検査)に対する12年後の追跡予後調査

対象: 509名中町在住の385名のうち(2002年5月31日付け), 追跡調査に同意した139名(平均年齢±SD: 60.6±13.1, 男性/女性: 51/88名)



(倫理面への配慮)

各住民には, 検査の目的や意義を文書であらかじめ通達し, 検査並びに追跡調査に参加可能な住民からは, 同意書を回収した。なお, プライバシー保護のため, 面談は個別に行い, 結果説明を文書で個人宛に郵送した。特に申し出があった住民には, 個別に自宅を訪問した。

C. 研究結果

① 2002年のH町住民検査のHCV感染率

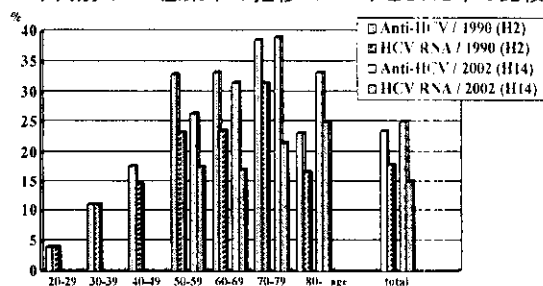
139名の検査者のうち, HCV抗体陽性者は35名(25.2%), HCV RNA陽性者は21名(15.1%), HCV抗体陰性者は104名(74.8%)であった。35名のHCV抗体の年次別推移を見ると, 1名を除き, 34名が1990年より陽性であった。1名は1990年から1995年間の新規感染であった。HCV RNAの変動を見ると, HCV RNAの年次推移が認められないものは(+→+, あるいは-→-)26名で(26/35, 74.3%), 9名(9/35, 25.7%)は, 変動していた(+→-, -→+, -→+→-)。139名の検査者の1990年と2002年の時点におけるHCV RNAの推移を比較すると, HCV RNA陽性者24名のうち, 3名がインターフェロン(IFN)療法を受けており, 3名のうち1名だけが陰性化していた。

② 2002年のH町住民検査の年代別HCV感染率(図1)

図1は, 年代別のHCV感染率を示したものである。1990年に行われたHCVキャリアの感染率のピークは, 70歳代であったのに対して, 今年度のHCVキャリアのピークは, 80歳代であり, HCVキャリアが高齢化していた。また今年度の検査では, 30歳代, 40歳代にHCVキャリアが認められなかった(2002年の検査には20歳代は存在しない。1990年に行われた検査者の最若年者は20歳であり, 今年度は32歳になっているからである)。若い年代に, HCVキャリアが存在しなかった。

図1

年代別のHCV感染率の推移-1990年と2002年の比較



③ 2002年のH町住民検診の肝外病変の有病率 (表2, 図2)

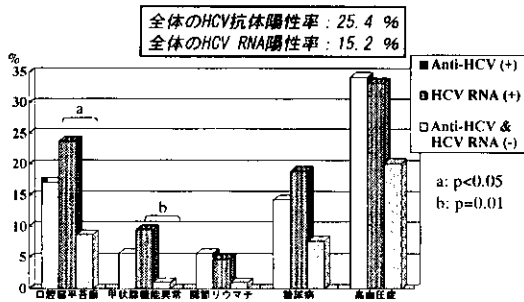
表2に示すように、口腔粘膜検診を受けたのは、138名で(平均年齢±SD; 60.5±13.2, M/F; 50/88), 口腔扁平苔癬の発現者は、全体の10.9%(15/138名)であった。HCV抗体陽性者における口腔扁平苔癬の発現率は、17.1%(6/35名), HCV RNA陽性者における発現率は、23.8%(5/21名)であり、HCV非感染者での発現率(8.7%, 9/103名)と比べて有意に高率であった(P<0.05)。なお、図2に示すように、口腔扁平苔癬だけではなく、甲状腺疾患、関節リウマチ、糖尿病に関しても、HCVキャリアの方が、非感染者よりも高率に合併していた。

表2 口腔扁平苔癬の発現率/2002年

	総数	口腔扁平苔癬
症例数 (%)	138	15 (10.9)
平均年齢±SD	60.5 ± 13.2	62.7 ± 12.5
性別 (M/F)	50 / 88	8 / 7
Anti-HCV (+) (%)	35 (25.4)	6 / 35 (17.1)
HCV RNA (+) (%)	21 (15.2)	5 / 21 (23.8)
Anti-HCV (-) & HCV RNA (-) (%)	103 (74.6)	9 / 103 (8.7)

a: p < 0.05

図2 HCV感染の有無からみた肝外病変の出現率



④ 2002年に病態解析が可能であった53名の分析 (図3, 表3)

図3に示すように検診同意者は139名, 非同意者は26名(同意書と非同意書を回収), 残り220名の住民が意思表示を示さなかった。このため意思表示のなかった220

名に対して、電話による検診参加を呼びかけた。電話で、肝疾患の病状やかかりつけ医を教示してもらい、その後かかりつけ医に、肝疾患の治療法や病状、最近のデータの調査票を配布し、主治医に調査の協力を呼びかけた。その結果、2002年にHCV抗体陽性もしくはHBs抗原陽性の53名について肝疾患の病態を解析できた。表3に示すように、HCV感染者は49名, HBV感染者は4名であった。表3に示した53名の肝疾患に対する治療法を示したのが、図4である。53名中、肝臓専門医に通院している住民は、10名だった(18.9%)。1990年より定期的に通院をしなかった住民から肝臓が認められた(腹部エコー並びにCTで確認, AFP上昇)。また肝臓専門医への受診のなかった肝硬変の1例に肝臓が認められた(腹部エコーでSOL確認, AFP上昇)。IFN治療を受けた住民の75%は(3/4名), 肝臓専門医に通院していた。これらの結果により、かかりつけ医と肝臓専門医の病診連携治療が重要であることが再認識できた。

図3 H町の追跡予後調査/2002年

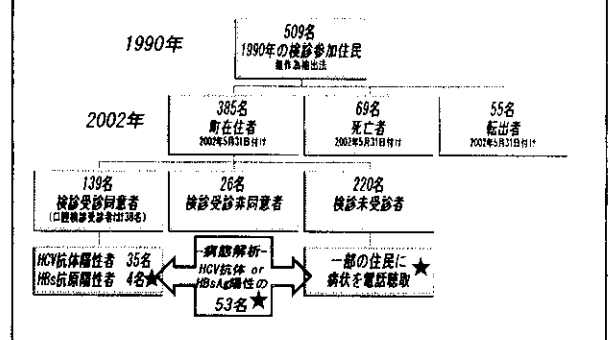


図4 かかりつけ医に聴取した53名の治療法

	経過観察	肝臓療法	IFN治療歴	肝臓治療歴	未治療
無症候性HCVキャリア	◎				
HCV感染既往	◎◎◎◎				◎
慢性肝炎	◎◎◎◎	◎◎◎◎	◎◎◎		◎◎
肝硬変	◎	◎◎◎◎	◎		
慢性肝炎+HCC				◎	◎
肝硬変+HCC		◎		◎◎◎	
無症候性HBVキャリア	◎◎◎◎				

★肝臓専門医

表3

2002年に病態解析が明らかにできた53名の内訳
-HCV抗体陽性者あるいはHBs抗原陽性者-

HCV感染者	-49名-
無症候性キャリア	1名
過去の感染既往	15名
慢性肝炎	22名 *
肝硬変	6名 **
慢性肝炎+HCC	2名
肝硬変+HCC	3名
HBV感染者	-4名-
無症候性キャリア	4名

* IFN治療3名：CR(1名)、NR(1名)、投与中(1名)
** IFN治療1名：NR(1名)

表4 HCV感染者の死因 (1990~2002年まで)

	全死亡者	HCC	LC	HCC or LC
症例数 (%)	69	9 (13)	4 (5.8)	13 (18.9)
平均年齢	76.6	74	69.8	72.7
性別 (M/F)	34 / 35	6 / 3	3 / 1	9 / 4
Anti-HCV (+) (%)	25 (36.2)	8 (32.0)	3 (12.0)	11 (44.0)
HCV RNA (+) (%)	19 (27.5)	8 (42.1)	2 (10.5)	10 (52.6)
HBsAg (+) (%)	1 (1.4)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Anti-HCV (-) & HCV RNA (-) & HBsAg (-) (%)	43 (62.3)	0 (0)	1 (2.3)	1 (2.3)

a: $p < 0.05$, b: $p < 0.0001$, c: $p < 0.00001$

⑤ HCV感染者と知りながら、検診も通院もしたくない理由

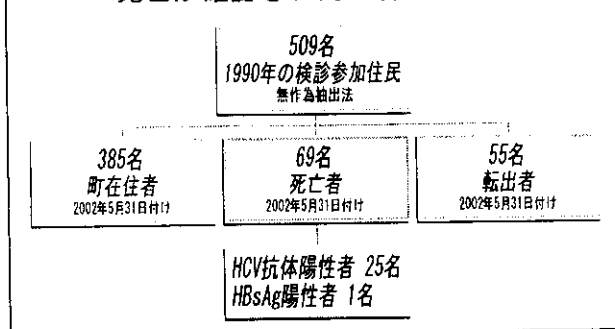
検診や通院をしたくないと電話で返答した住民の理由は、(1) 医療費がかかる (2) 無症状だから (症状が出たら通院を考える) (3) 家族に内緒にしているから (4) 忙しいからなどであった。

⑥ 死亡が確認された69名の分析 (図5, 表4)

1990年に検診を受けた509名のうち、2002年5月31日までに69名 (平均年齢74歳, M/F; 34/35) が死亡していた (表4)。HCV抗体陽性者は、36.2% (25/69名)、HCV RNA陽性者は、27.5% (19/69名)、HBs抗原陽性者は、1.4% (1/69名) で、HCV抗体陰性・HCV RNA陰性・HBs抗原陰性者は62.3% (43/69名) であった。肝細胞癌による死亡者は、全体の13%であったが、HCV抗体陽性者での肝細胞癌死亡率は32%、HCV RNA陽性者での肝細胞癌死亡率は42.1%であった。HCVキャリアで、肝細胞癌あるいは肝硬変による死亡率は52.6%であり、HCVあるいはHBV非感染者での死亡率 (2.3%) に比べて有意に高率であった ($P < 0.00001$)。

図5

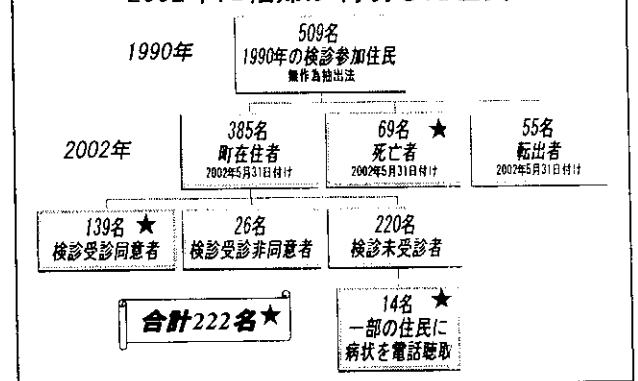
死亡が確認された69名の内訳



⑦ 1990年に実施された検診者の肝疾患名 (509名) と2002年に肝疾患の転帰が判明した222名 (死亡者含) の肝疾患の内訳 (図6, 7, 表5, 6)

図6示すように、2002年に転帰が判明し、かつ肝疾患の解析が可能である住民は、検診受診者139名と主治医に照会できた14名と死亡者69名の計222名であった。1990年時の検診者509名中、HCV抗体陽性率 (HBs抗原陰性) は23%、HBs抗原陽性率 (HCV抗体陰性) は2%、HCV抗体陽性並びにHBs抗原陽性率は、0.6%であった。図7示すように2002年に肝疾患の転帰が判明した222名においては、HCV抗体陽性率 (HBs抗原陰性) は22%、HBs抗原陽性率 (HCV抗体陰性) は1.8%であり、1990年当時とその割合に変化はないが、死亡者が増加していた (69名, 31%)。表5, 6は、1990年に実施された509名の肝疾患と2002年に転帰が判明した肝疾患の一部の比較を示す。

図6 2002年に転帰が判明した住民



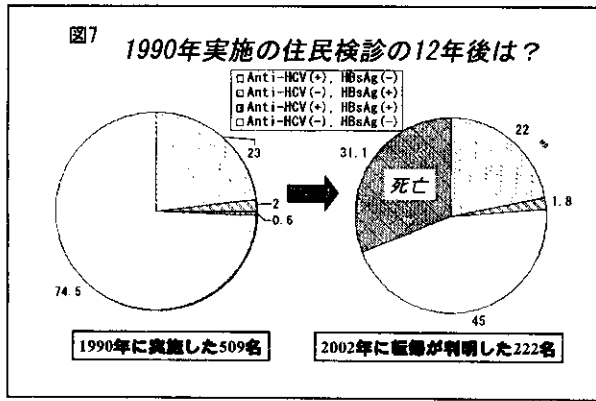


表5 住民検診の予後は？

1990年	2002年	
CH-C 61名	CH-C	16
Anti-HCV(+), HCV RNA(+), HBsAg (-)	CH-C, IFN後CR	1
	LC-C	5
	LC-C+HCC	3
	CH-C+HCC	2
	死亡	12
	死因 LC (2) HCC (3) 肝疾患以外 (7)	
	転帰不明	22

表6 住民検診の予後は？

1990年	2002年	
LC-C 6名	LC-C	1
Anti-HCV(+), HCV RNA(+), HBsAg (-)	死亡	4 (死因は全員HCC)
	転帰不明	1
LC-C+HCC 1名	死亡	1 (死因はHCC)

D. 考察及び結論

福岡県のH町(HCV高感染地区)において1990年当時に行われた住民検診者(無作為抽出法により選出された全住民の1割が対象)の12年後の追跡調査を行った。我々は、すでにこの地区での肝臓住民検診を1990年より実施し(口腔粘膜検診は、1994年より実施)、HCVキャリアの過半数が最終的に肝臓あるいは肝硬変で死亡すること(Nagao et al, Gastroenterology 2003 in press), HCVキャリアは肝外病変を有意に

高率に合併することを報告してきた(Nagao et al, Gastroenterology 2000;119:882-883)。今年度の調査によって、新たにわかったことは、①HCVキャリアが高齢化しており、今後高齢者の肝炎さらには肝臓治療対策が望まれること②最近のHCV新規感染は起きていないこと③1990年にHCV感染を指摘されたのにもかかわらず、定期的な通院を行ってこなかった住民の中に、肝臓発生が認められたこと④2002年にHCV抗体あるいはHBs抗原が陽性で、肝疾患の解析が可能であった53名のうち、肝臓専門医に通院していたのは、19%しかいなかったこと⑤IFN治療歴のある住民の75%は肝臓専門医で加療を受けていたこと⑥かかりつけ医と肝臓専門医との病診連携が不可欠であり、HCVキャリアの高齢化に伴い、その治療対策が早急に望まれると考えられた。

研究I-B:

HCVキャリア住民(広島県)を対象とした肝外病変調査(H14年)

A. 研究目的

福岡県だけでなく、広島県におけるHCVキャリアでの肝外病変の有病率を調査するため、福岡県と同様に肝外病変の調査を行った。

B. 対象と研究方法

HCVキャリア55名を対象に(平均年齢±SD;72.0±6.48, M/F;23/32)問診,口腔粘膜病変並びに内科診察を行なった。平成14年度の口腔再受診者は47名で,新規受診者は8名だった。方法は,昨年と同様に,(1)口腔粘膜の肉眼・病理組織学診断,(2)口腔粘膜の写真撮影,(3)口腔粘膜疾患以外の肝外病変・肝外症状の問診と診察(肝臓専門医による),(4)HCV抗体並びにHCV RNA定性測定,(5)腹部超音波検査を行った。なお,肝外病変は,高血圧,心疾患,糖尿病,関節リウマチ,皮膚疾患,腎疾患,甲状腺機能異常,肝外悪性腫瘍について問診し,肝外症状は,血管炎様症状,関節痛,筋肉痛,知覚異常,紫斑,痒みについて診察を行った。口腔粘膜

疾患の結果報告は、後日すべての住民に文書で行い、加療が必要な住民に対しては、専門医に紹介した。

(倫理面への配慮)

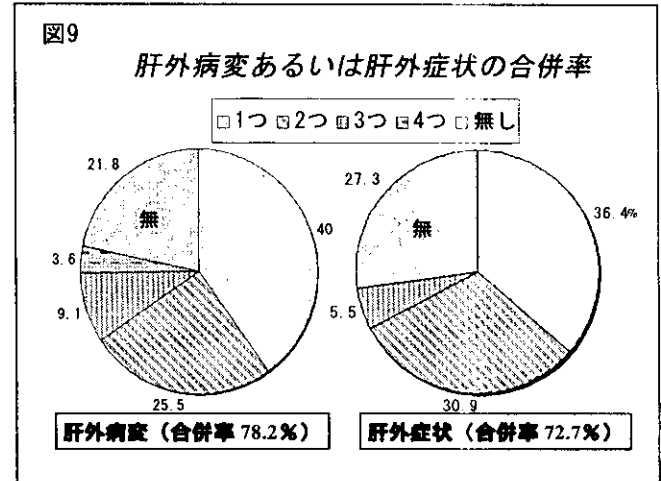
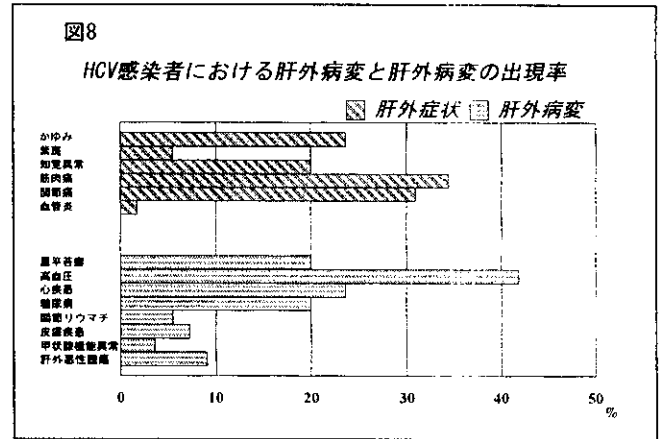
各住民には、プライバシー保護のため、結果説明を文書で個人宛に郵送した。

C. 研究結果 (表 7, 図 8, 9)

表 7 に示すように、対象者全員が HCV 抗体陽性であり (55 人)、このうち 51 人が HCV RNA が陽性であった。

また HCV の肝外病変である OLP は 20% に認められた (11/55 人)。OLP 11 人のうち、過去の口腔検診で OLP と診断が行えていたものは 6 名で、新規に OLP と診断が行えた者は 5 名であった (新規受診者 2 名, 再診での OLP 出現者 3 名)。過去の口腔検診で OLP と診断済の 6 名のうち、変化のない住民は 5 名, 増悪して加療を要する住民は 1 名であった。

口腔病変以外の合併症としては、図 8 に示すように高血圧症 (41.8%), 心疾患 (23.6%), 糖尿病 (20%), 関節リウマチ (5.5%), 皮膚疾患 (7.3%), 肝外悪性腫瘍 (9.1%), 甲状腺機能異常症 (3.6%) であった。またその他肝外症状としては、血管炎 (1.8%), 関節痛 (30.9%), 筋肉痛 (34.5%), 知覚異常 (20%), 紫斑 (5.5%), 痒み (23.6%) が認められた。このように肝外病変あるいは肝外症状を認めた住民は、各々 78.2%, 72.7% と高率であった (図 9)。



D. 考察並びに結論

HCV キャリアの住民検診を行なった結果、H12 年度並びに H13 年度と同様に OLP だけではなく肝外病変の有病率も高率であることがわかった (Nagao et al, Hepatol Res 2002;22:27-36)。

内科や歯科等のかかりつけ医も口腔病変に関する認識と知識が必要であると思われた。また、この度の結果は、いずれも福岡県での住民検診と酷似していた (Nagao et al, Hepatol Res 1997;8:173-177) (Nagao et al, Gastroenterology 2000;119:882-883)。口腔粘膜病変は無症状のことが多いため問診だけでは見逃されることが多く、住民自身もどの診療科を受診すべきか不明なことも多い。したがって、内科主治医や歯科医師には、肝外病変の認識と知識が必要であり、専門医へのコンサルトを心がけることや患者への啓蒙も必要であると考えられた。

	総数	口腔扁平苔癬
症例数 (%)	55	11 (20)
平均年齢 ± SD	72.0 ± 6.48	73.1 ± 5.1
性別 (M/F)	23 / 32	2 / 9
Anti-HCV (+) (%)	55 (100)	11 / 55 (20)
HCV RNA (+) (%)	51 (92.7)	11 / 51 (21.6)

研究2：扁平苔癬の視点からみたHCVの夫婦間感染

A. 研究目的

HCVの主な感染ルートは、血液感染であるが、性交渉が原因と考えられる感染も存在する。この経路による感染成立のリスクファクターはまだ不明である。一方、HCVの肝外病変の一つである扁平苔癬は、粘膜あるいは皮膚に発生する炎症性角化病変であるが、粘膜苔癬の場合、口腔粘膜に好発し、さらに膣や外陰粘膜にも発生することがわかっている。しかし、*vulvo-vaginal-gingival syndrome*の国内での報告はない。OLP患者の6割以上にHCV感染者が認められ、さらに病変局所からもHCVが検出されることから、OLP患者における性器扁平苔癬の合併率を調査し、配偶者におけるHCV感染の有無を調査することによって、HCVの性交感染の可能性を検討する。

B. 対象と研究方法

対象は、婦人科受診を同意したOLP24名(26歳から84歳までの女性、平均年齢67.6歳、HCV感染者14名、HCV非感染者10名)に対して、性器扁平苔癬(性器LP)の有無の診査を行い(婦人科医の教育と協力が必要)、対象者並びに配偶者に対してHCV感染・肝疾患の有無を精査した。

対象者のHCV感染者14名の肝疾患の内訳は、慢性肝炎6名、肝硬変4名、肝細胞癌4名であった。HCV非感染者10名の肝疾患の内訳は、脂肪肝2名、非A非B非C型肝硬変1名、正常7名であった。

(倫理面への配慮)

対象者には、婦人科での精査の目的について、文書であらかじめ説明した後、個人別に面談の上、インフォームドコンセントが得られた患者だけを対象に精査を行なった。病変が認められた場合、生検を行なう必要があることを承諾してもらった。

C. 研究結果(表8)

OLP女性患者が、性器LPも合併する率(*vulvo-vaginal-gingival syndrome*)は、41.7%であった。

HCV感染のある14名のOLPのうち、*vulvo-vaginal-gingival syndrome*は6名(42.9%)、HCV非感染者10名のOLPのうち、*vulvo-vaginal-gingival syndrome*は4名(40%)であった。性器扁平苔癬の自覚症状は、1名が強い性交痛を訴えたが、残り9名は無症状であった。しかしながら、その他覚所見は、いずれもびらん型のLPで口腔粘膜に発現する病態と同一であった。性器の粘膜では膣粘膜における発現は認められず、外陰粘膜での発現であった。性器LPの発現に関する因子では、表8に示すように、平均年齢、HCV感染の有無、肝疾患の程度等いずれも有意差を示す因子はなかった。

検査が行えた10組の夫婦のうち、口腔-性器LPを認めた女性(HCV+)の夫(HCV+)に、びらん型OLP症例を認めた。

表8 性器扁平苔癬の有無と関わる因子

	性器LP-negative	性器LP-positive
対象(n)	14 (58.3%)	10 (41.7%)
平均年齢(y)±SD	68.1±8.9	66.9±15.9
輸血症(n) 有り	3 (21.4%)	3 (30%)
無し	11 (78.6%)	7 (70%)
Anti-HCV+ve	8 (57.1%)	6 (60%)
HCV RNA+ve	7 (50%)	5 (50%)
肝疾患の程度 (%)		
正常	5	2
脂肪肝	0	2
C型慢性肝炎	4	0
C型慢性肝炎IFN後(善効)	1	1
肝硬変(HCV+)	2	2
肝硬変(非A非B非C)	1	0
HCC(HCV+)	1	3

Int J Mol Med 2002

D. 考察並びに結論

*vulvo-vaginal-gingival syndrome*を報告し、性器LPによるHCV感染の可能性を示唆した。臨床医は、OLP患者に対し、他部位での合併にも注意し、助言を行うことが大切である(Nagao et al, Int J Mol Med 2002; 10: 569-73)。

HCVの夫婦感染がもし疑われるような患者があれば、扁平苔癬の有無を検査してみる必要があるかもしれない。

研究3 ;
シェーグレン症候群と HCV

A. 研究目的

HBV あるいはHCV感染者における肝外病変として扁平苔癬を含むシェーグレン症候群 (SS) の合併率を検索した。

B. 対象と研究方法

対象は、2001年11月から2002年1月までに久留米大学消化器病センターを受診した110名のHBVあるいはHCV感染の慢性肝疾患患者である。インターフェロン(IFN)治療中の患者や自己免疫肝炎、あるいは内服加療によってドライマウスの副作用を招くような患者は除外した。

HBV感染者は29名、HCV感染者は81名であった。HBV感染者の内訳は、無症候性キャリア1名、慢性肝炎19名、肝硬変9名で、HCV感染者の内訳は、慢性肝炎63名、肝硬変12名、肝細胞癌6名であった。

(倫理面への配慮)

対象者には、個別に検査の目的・方法について、口頭並びに文書で説明した。同意者だけを対象に検査を行い、後日結果報告を再度個別に説明した。

C. 研究結果 (表9, 図10)

HBV並びにHCV感染者のSS検索の結果は、表9に示す通りである。平均年齢は、HCV感染者の方がHBV感染者よりも有意に高かった。HCV感染者におけるドライマウス自覚者は27.2%、サクソテストあるいは唾液腺シンチによって他覚的にも唾液分泌量が減少していたのは23.4%、抗SS-A抗体あるいは抗SS-B抗体どちらかが陽性であったものは、22.2%であった。HCV感染者におけるSS合併率は、ヨーロッパ基準では25.9%、日本の基準では21%と高率であった。HCV感染者における扁平苔癬の合併率は13.6%で、扁平苔癬とSS同時発現率は、8.6%であった(図10)。一方、HBV感染者におけるSS合併率は3.4%(ヨーロッパ基準、日本の基準)、扁平苔癬の合併率は3.4%で、扁平苔癬とSSを同時に

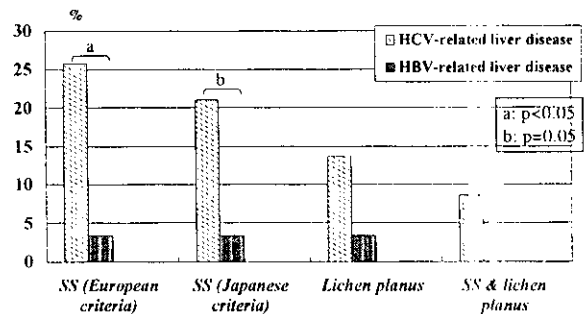
発現した患者は認められなかった。

表9
HBV感染者並びにHCV感染者におけるSSに対する検索結果

	HBV感染者 n=29名	HCV感染者 n=81名
平均年齢	49.9 ± 12.4	57.0 ± 13.6
性別 (M/F)	17 / 12	42 / 39
自覚症状		
ドライマウス	2 (6.9)	22 (27.2)
ドライアイ	2 (6.9)	11 (13.6)
ドライマウス並びにドライアイ	1 (3.4)	6 (7.4)
唾液分泌量低下 (サクソテスト, 唾液腺シンチ)	2 (6.9)	19 (23.4)
血清検査		
抗SS-A抗体陽性者	1 (3.4)	5 (6.2)
抗SS-B抗体陽性者	1 (3.4)	15 (18.5)
抗SS-A or 抗SS-B抗体陽性者	2 (6.9)	18 (22.2)
眼科検査		
Schirmerテスト	1 / 2	14 / 23
ローズベンガルテスト	0 / 2	7 / 21
フルオレセイント	0 / 1	9 / 18
涙液分泌量時間 (BUT)	-	7 / 8
上記眼科検査でいずれか陽性者	1 / 2	20 / 23

J Gastroenterol Hepatol 2003

図10
HBV感染者並びにHCV感染者におけるSS合併率



J Gastroenterol Hepatol 2003

D. 考察並びに結論

HCV感染者には、HBV感染者よりも有意にSS発現率が高いことを報告した。SS診断基準は、国際基準がないため、どの基準を使用するかは、主治医に委ねられているのが現状である。現時点での診断基準は数多くありすぎるため、どの基準を用いるかによって、診断確定率が異なること、唾液分泌機能検査のうち最も簡便に行えるガム・サクソテストには保険適応がないこと、口腔外科やRI施設を持たない病院では、検査が行えない項目が多すぎることで、診断確定までに患者が受ける外科的処置や費用面での負担が大きいことなどが、問題点としてあげられる。従って、潜在するSSは多く、見過ごされている可能性があり、扁平苔癬と同様にHCVの肝外病変としての認識が大切である(J Gastroenterol Hepatol 2003 in press)。

E. 研究発表

1. 論文発表

- [1] **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* 2002; 22: 27-36.
- [2] **Nagao Y**, Tsubone K, Kimura R, Kumashiro R, Hanada S, Ueno T, Sata M. High prevalence of anticardiolipin antibodies in patients with HCV-associated oral lichen planus. *Int J Mol Med* 2002; 9: 293-297.
- [3] **Nagao Y**, Tomonari R, Kage M, Tsubone K, Kamura T, Sata M. The possible intraspousal transmission of HCV in terms of lichen planus. *Int J Mol Med* 2002; 10: 569-573.
- [4] **Nagao Y**, Hanada S, Shishido S, Ide T, Kumashiro R, Ueno T, Sata M. Incidence of Sjögren's syndrome in Japanese patients with HCV infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003 in press
- [5] **Nagao Y**, Fukuizumi K, Kumashiro R, Tanaka K, Sata M. Prognosis for life in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterology* 2003 in press
- [6] **Nagao Y**, Sata M. Hepatitis C virus and extrahepatic manifestation: lichen planus. *Oral Dis* 2003 in press
- [7] **長尾由実子**, 佐田通夫. 扁平苔癬とC型肝炎ウイルス. *歯界展望* 2002; 99: 1367-1375.
- [8] **長尾由実子**, 佐田通夫. C型慢性肝炎のリバビリン療法の実際. *Medical Practice* 2002; 19: 1019-1023.
- [9] **長尾由実子**, 佐田通夫. インターフェロンの臨床 インターフェロンの副作用 (小柴胡湯との併用を含む). *日本医師会雑誌* 2002; 128: 1068-1069.
- [10] **長尾由実子**, 佐田通夫. 肝疾患診療のコツと落とし穴. 肝炎ウイルスによる肝外病変を見逃さないコツ. 中山書店 東京 2002; 44-45.

- [11] **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, 2002; 67-70.
- [12] **長尾由実子**, 佐田通夫. 今日の消化器疾患治療指針第2版 A型急性肝炎. 医学書院 東京, 2002; 619-622.
- [13] **長尾由実子**, 佐田通夫. C型肝炎; 肝外病変. *肝胆膵* 2002; 45: 831-837.
- [14] **橋本 修**, 緒方 啓, **長尾由実子**, 神代龍吉, 上野隆登, 佐田通夫. HCV 関連蛋白ペプチド-HLA 複合体特異的 T 細胞レセプターの新しい解析法とその応用. *MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW* 2002; 47: 191-195.
- [15] **長尾由実子**, 佐田通夫. 肝炎ウイルスによる肝外病変. *臨床消化器病学* 2003 in press
- [16] **長尾由実子**, 佐田通夫. C型肝炎の臨床像と治療. 慢性C型肝炎の肝外病変. *臨床医* 2003 in press

2. 学会発表

- [1] HCV 高浸淫地区でみた肝癌 high risk group の13年間の経過. 田中一雄, 福泉公仁隆, **長尾由実子**, 久持顕子, 桑原礼一郎, 緒方 啓, 村島史郎, 日野照子, 井出達也, 田中英介, 古賀郁利子, 神代龍吉, 佐田通夫. DDW-Japan (第40回日本消化器集団検診学会大会) 日消雑 99 Supple.: A535, 2002.

F. 知的所有権の取得状況

なし

血液透析施設におけるHCV感染のサーベイランスに関する研究

分担研究者	秋葉 隆	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター
共同研究者	佐藤千史	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科
	木全直樹、菊池 勘	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター
	田中好子	新宿恒心クリニック
	筒井貴朗	日高会日高病院
	望月隆弘	鉄薫会亀田総合病院
	鈴木利昭、久保和雄	昇陽会阿佐谷すずき診療所
	須田昭夫	白水会須田クリニック

要旨【背景と目的】 C型ウイルス肝炎は、血液透析患者にとって重要な院内感染である。厚生科学研究（吉澤）により確立したHCV検診の検査手順が、血液透析患者にも使用できるか検討した。**【方法】**慢性血液透析患者においてHCV抗体（Lumipulse）とHCV抗原（IRMA）検査を実施した。HCV抗原 $>20\text{ fmol/l}$ 以上ではHCV-RNA定量（アンプリコア）を追加した。HCV抗体 >1 かつHCV抗原 $<20\text{ fmol/l}$ では、HCV-RNA定性を実施し、陽性の症例のみHCV-RNA定量をおこなった。**【成績】**HCV-RNA定量または定性陽性患者は全例HCV抗体 >5 だった。HCV抗原はHCV-RNA定量と良い相関（ $R^2 = 0.7469$ ）を示した。**【結論】**HCV抗体検査（Lumipulse）は、血液透析患者においてHCV感染性の有無の評価として有用である。

A. 研究目的

本研究は、「透析医療におけるウイルス肝炎の現況、治療、予防」に関する研究の一部として「透析施設におけるHCV検査の進め方」を検討するものである。

現在、一般人口に対するHCV検診の検査手順は、広島大学の吉沢教授らにより確立され、「節目検診」の一部に取り入れられ、将来的には国民全員が受診すると想定されている。

この広く実施されているHCV検診の検査手順が、抗体産生能の異常を示す慢性透析患者においても、適応可能であるか検討した成績はない。透析患者にこのHCVスクリーニング検査手順が受け入れられれば、さらにHCV陽性透析患者の経過観察法、院内感染予防のためのサーベイなどに大きな影響が期待できる。

さらに、本研究では、多数例で、経時的に透

析患者のHCV感染サーベイを行い、感染初期から免疫の確立、ないしは慢性化の経過の自然歴を捉え、透析患者における新規感染症例のHCV感染成立から免疫の成立までの解析により、院内感染の感染経路解析、さらにはその予防の一助となると期待される。

B. 研究方法

具体的なoutcomeとして以下の項目を検討する。

1. 透析患者は、免疫反応が健腎者のHCV感染時とは異なるとの報告があることから、C型肝炎ウイルスマーカーの選択肢として「HCV抗体（Lumipulse）」がFirst choiceとして適当か検討をする。
2. 住民検診におけるHCV検診検査手順では、「HCV抗体」の力価によりviremi

aの推測をするものである。免疫反応が異なる透析患者でも、この力価がHCV-RNA定量検査にparallelであるかどうかを検討する。

3. HCV抗体(-)、HCV抗原(+)であった場合、window periodと解釈可能かどうかを検討する。
4. HCV抗体(+)、HCV抗原(-)であった場合、過去の感染と解釈可能かどうかを検討する。
5. HCV抗体(+)、HCV抗原(+)患者の臨床的特徴を、それぞれの陰性患者と比較して、その陽性化に寄与する因子を明らかにする(例: 透析期間・輸血量などが既知)。
6. 観察期間中の陽性化患者についてはさらにその経過を詳細に調査して、感染経路を明らかにし、その予防法をうち立てる。
7. HCV感染時の肝機能マーカーとして従来はGPT、GPTが用いられてきた。しかし透析患者では、基準値が健腎者より低値で、さらに肝障害時の上昇が軽微で、肝機能障害のマーカーとしては注意が必要であるとされている。そこで、透析患者において適当な肝機能障害マーカーを検索する。

[対象]

対象症例は血液透析治療を行っている6施設の血液透析患者のうち、検査の同意の得られた全例とした。ただし、急性腎不全など非慢性透析例、合併症による短期入院症例、旅行などの短期透析症例は除外した。

[方法]

- 1) 全例にHCV抗体(Lumipulse)(ルミパルス I I オーソHCV、オーソ・クリニカル・ダイアグノスティック(株))とHCV抗原(IRMA)(オーソHCV抗原)(オーソ・クリニカル・ダイアグノスティック(株))

を実施する。

- 2) HCV抗原(IRMA)が20 fmol/l以上となった症例は、HCV-RNA定量(アンプリコア)(アンプリコア GT HCVモニター v2.0、ロシェ・ダイアグノスティックス)を実施する。ただし、HCV抗体(Lumipulse)が1 COI未満であった症例は追跡調査をする。HCV抗体検査には平均82日のwindow期が存在すると報告されていることから、3ヶ月を限度とし、毎月HCV抗体(Lumipulse)を実施する。

- 3) HCV抗体(Lumipulse)が1 COI以上かつ、HCV抗原(IRMA)が20 fmol/l未満となった症例は、HCV-RNA定性(アンプリコア HCV v2.0、アンプリキャップGT-HCV v2.0)(ロシェ・ダイアグノスティックス)を実施する。

- 4) HCV RNA定性(アンプリコア)が陽性となった症例のみ、HCV-RNA定量(アンプリコア)を実施する。

- 5) HCV抗体(Lumipulse)が1未満かつHCV抗原(IRMA)が20 fmol/l以下となった症例は終了する

- 6) HCV抗体(Lumipulse)、HCV抗原(IRMA)を、それぞれ陽性症例について透析前後で測定し、透析のデータへの影響を検証する(症例数は各20例)。

- 7) 全症例の年齢、性別、原疾患、透析歴、透析法、輸血量、手術歴、GOT、GPT、LDH、Alp、等を調査し、また血清 alpha glutathione S-transferase (α GST) 活性を測定する。

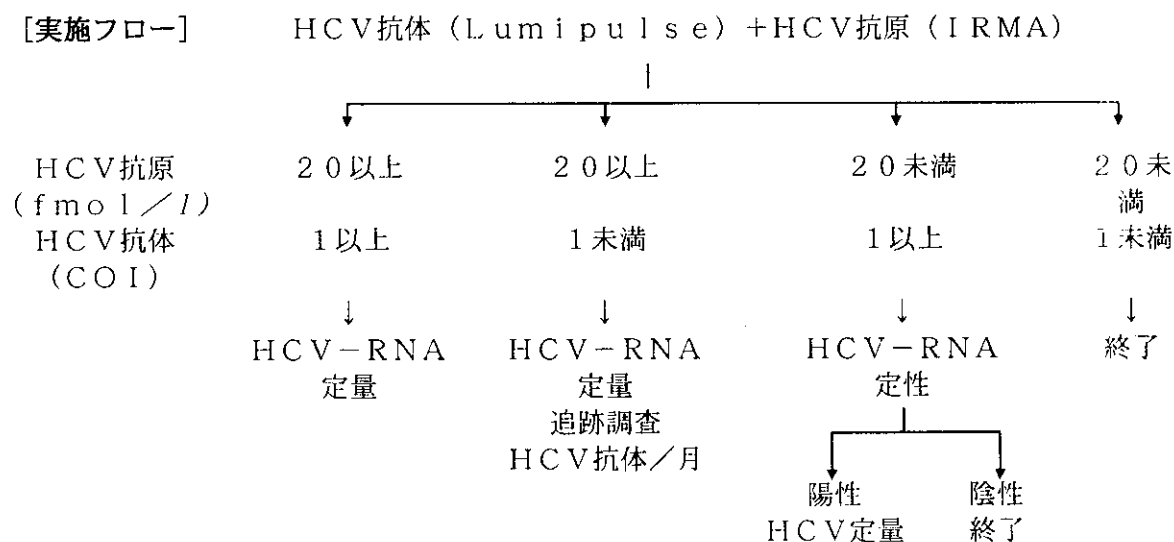
- 8) HCV感染マーカーと α GSTの測定はSRL八王子ラボラトリーにおいて集中測定した。

- 9) 守屋尚の分担研究報告書「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」によれば、透析患者のHCV抗体陽
性率は20.2～24.2（95%信頼区間）
との報告がある。そこで、HCV抗体とHCV

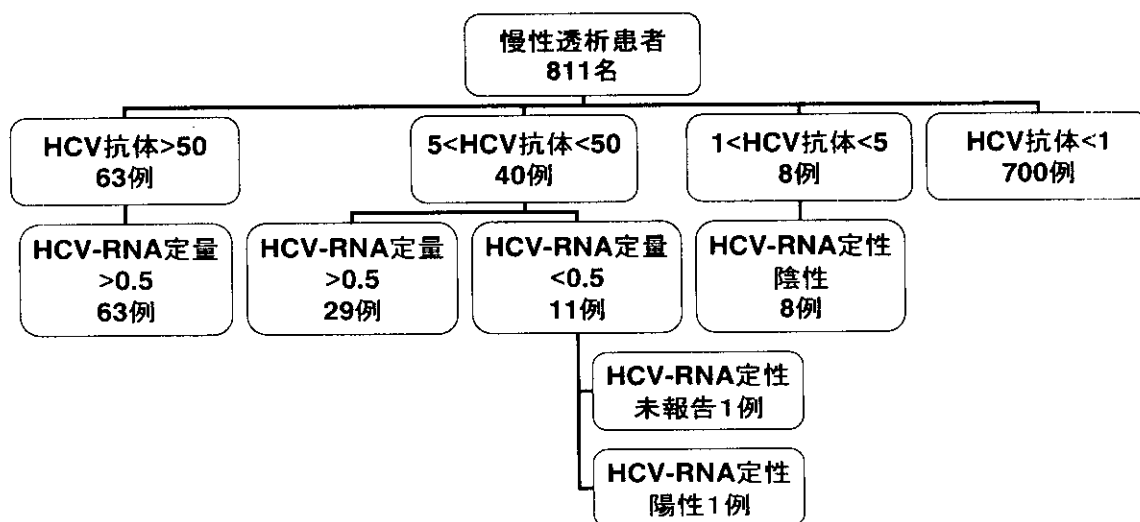
抗原乖離例を、検定有意にするのに必要な20
0例の抗体陽性者が得るため症例数は1,00
0例を目的とする。

[実施フロー]



C. 研究結果

血液透析患者のHCV検査



平成15年3月末の時点で、第1回の採血
が行われ、上述の検査項目測定が終了したのは

4施設811例であった。そこで本報告書では、
主に目的(1)(2)について報告する。

我々のプロトコールの4分類では、HCV抗体<1かつHCV抗原<20は700例、HCV抗体>1かつHCV抗原<20は26例、HCV抗体<1かつHCV抗原>20は0例、HCV抗体>1かつHCV抗原>20は85例だった。この結果を吉澤らの健腎者HCV感染のスクリーニング法に当てはめると上図のように感染者を全例拾い上げ可能だった。すなわちHCV抗体低力価群8例は全例HCV-RNA定性陰性、中力価群40例は29例がHCV-RNA>0.5、11例がHCV-RNA<0.5で、この内9例がHCV-RNA定性陰性、1例がHCV-RNA定性陽性、1例がHCV-RNA定性再検未報告だった。高力価群63例は全例HCV-RNA定量>0.5だった。すなわち、従来なら、HCV抗体陽性者111例全員について持続感染の有無の判断と感染性のチェックのために、HCV-RNA検査を必要としたが、本法ではHCV-RNA検査が必要とされるのは40例となる。

HCV抗体(Lumipulse)とHCV抗原(IRMA)との関係を検討した。HC

V抗原(y)とHCV抗体(x)の関係は

$$y = 37.935x + 102.61$$

(N=811, $R^2 = 0.1953$, $P < 0.05$)

と弱い相関を示した。これを、HCV抗体>0.5の症例に限って検討すると

$$y = -8.5633x + 3487.5$$

(n=102, $R^2 = 0.0028$, N.S.)

と両者の関係は消失した。またHCV-RNA定量(RT-PCR)とHCV抗原(IRMA)の関係を検討した。HCV-RNA定量(x)とHCV抗原(IRMA)(y)の関係は

$$y = 15.339x - 1063.3$$

(N=104, $R^2 = 0.7469$, $P < 0.001$)

と有意の正相関を示した。

他の臨床パラメータの収集、および血清 alpha glutathione S-transferase (α GST) 活性は進行中である。

