

ウイルス性肝炎の増悪に関与する作業関連要因についての文献調査

研究協力者 鈴木 理恵 産業医科大学産業保健研修コース 専門修練医
分担研究者 榎元 武 三菱化学(株)鹿島事業所 産業医

研究要旨

慢性肝炎の増悪に関与する可能性のある作業関連要因をリストアップし、健康管理に利用しうる情報として提示するため、ウイルス性肝炎と労働負荷に関する文献を調べ考察した。一般的に肝炎ウイルスキャリアであれば、医療機関などの他人への感染リスクが高い職種を除いて通常の勤務には支障がなく、日常生活においても他人への感染を起こす可能性も非常に低いため、作業関連要因について研究している文献は少なかった。

今回調査した文献から、慢性肝炎の増悪に関与する可能性のある作業関連要因として、一般的な有機溶剤、肝毒性のある化学物質の取扱い期間や曝露量、疲労を伴う作業内容や作業方法、アフラトキシンの曝露が多い地域への海外勤務や長期出張、飲酒習慣を挙げた。また、生活習慣病をはじめ、その他の作業関連要因と慢性肝炎増悪との関連については今後調査が望まれる。

わが国のウイルス肝炎対策の重点は、すでに感染している労働者層への肝炎増悪の予防対策にある。しかし新規感染者、特に若年者に対する感染予防を目的とした教育もわが国のウイルス肝炎対策として重要であると考え、あわせて提示した。

A. 研究目的

ウイルス性肝炎と労働負荷に関する文献を調べ、慢性肝炎増悪に関与する可能性のある作業関連要因をリストアップし、健康管理に利用しうる情報として提示する。

B. 研究方法

1) NLM (米国立医学図書館; National Library of Medicine)の NCBI (米国立生物工学情報センター; National Center for Biotechnology Information)が試験的に提供する文献抄録データベースの Pub Med を利用して文献検索を行った。以下のキーワードを組み合わせ検索した。Title、Abstract から関連性があると考えられる文献を抽出した。

なお、health care workers、nurse、dentists、needle stick injury などの医療従事者に関する文献は除いた。

また、ウイルス性肝炎のうち、急性肝炎、A 型肝炎を主とする旨の文献も除いた。

キーワード

hepatitis B, hepatitis C, occupational, exposure, industrial, liver function, solvents, infection, fatigue, stress

2) 国内の文献は、医中誌や厚生労働省、社団法人日本肝臓学会、財団法人ウイルス肝炎研究財団のホームページや雑誌などからウイルス性肝炎に関する記事や文献を抽出した。

3) 文献を以下の5つのカテゴリーに分類し、その傾向をまとめ、考察した。

カテゴリー

- [1] ウイルス肝炎の疫学、総合的な研究
- [2] ウイルス肝炎と化学物質
- [3] ウイルス肝炎と疲労
- [4] ウイルス感染のリスクが高い職種
- [5] ウイルス肝炎と生活習慣

C. 研究結果

文献は 1896～2003 年に発表されたものであった。

- | | |
|----------------------|------|
| [1] ウイルス肝炎の疫学、総合的な研究 | 6 編 |
| [2] ウイルス肝炎と化学物質 | 14 編 |
| [3] ウイルス肝炎と疲労 | 13 編 |
| [4] ウイルス感染のリスクが高い職種 | 14 編 |
| [5] ウイルス肝炎と生活習慣 | 6 編 |
| [6] ウイルス性肝炎とガイドライン | 1 編 |
| 合計 | 54 編 |

[1] ウイルス肝炎の疫学、総合的な研究

ウイルス性肝炎に罹患している労働者が就労する際に配慮されるべき内容について調査している文献はほとんどなかった。Astburyら¹⁾によれば、一般的にB型肝炎キャリアは通常の業務に支障はないが、急性増悪した場合には休職させるべきであるとしている。C型肝炎キャリアについては、通常の生活や職場において他人と接触する程度であれば感染のリスクは低く、就業制限も不要である。肝炎ウイルスに限らず、慢性肝疾患や急性肝炎の活動性の高い時期については、アルコールも含めて肝毒性のある物質の取扱いを避けるべきとしている。

世界各国の無症候性肝炎ウイルスキャリア率は地域によって異なる。和田ら²⁾によれば、わが国におけるB型肝炎、C型肝炎キャリア率はそれぞれ1~2%、1~1.5%で欧米の0.1%、0.04~0.5%と比べて高い。一方、台湾では日本と比較すると、B型肝炎キャリア率は15~20%とはるかに高く、C型肝炎キャリア率は0.6~0.9%にとどまる。

さらに、肝細胞癌の原因の80%以上がC型肝炎ウイルス感染によるものであるが、肝細胞癌の発症率やその原因にも地域性がある。Chenら³⁾によれば、肝細胞癌の新規感染者は年間50万人であるが、中国に多くオランダで少ない。また、Ngoanら⁴⁾によればベトナムではB型肝炎キャリア率が高く、肝細胞癌の発症率も高い。Yu⁵⁾によれば、肝細胞癌の発症のリスクとしてアメリカではC型肝炎ウイルス感染、過度の飲酒や喫煙習慣、経口避妊薬の使用などが、一方アフリカやアジアでは食物からのアフラトキシン曝露が報告されている。

和田ら²⁾によると、わが国におけるウイルス肝炎の原因としては輸血や母子垂直感染が主たるものである。献血時のHBsAgやHCV抗体の測定および母親に対する肝炎ウイルス検査による対策はすでに行われていることから、新規感染者は減少すると考えられており、今後の課題としては、かつて輸血や母子感染にて感染した労働者層への対策である。

[2] ウイルス肝炎と化学物質

Brautbarら⁷⁾、Tomeiら⁸⁾、Shimizuら¹⁾、Mundtら¹⁰⁾、Redlichら¹¹⁾によれば、肝毒性を示す化学物質としては一般的な有機溶剤、carbon-tetrachloride、trichloroethylene、tetrachloro-ethylene、toluene、1,1,1-trichloroethene、perchloroethylene、5-nitro-o-toluidine、dimethylformamide (以下、DMF) などが報告されている。

化学物質と肝機能障害についての症例対照研

究を行った文献は多い。多くは、性別、年齢、勤続年数、化学物質曝露量や飲酒などの因子を考慮しているが、ウイルス肝炎や食事などの因子を考慮している文献はほとんどなかった。また、研究デザインは大部分が断面調査であり、追跡調査を行ったものは少なかった。

今回抽出した文献では、DMFを取り扱う労働者とB型肝炎ウイルスについての関連性を調査している文献をいくつか見つけることができた。Caiら¹²⁾、Wrbitzky¹³⁾の断面調査ではB型肝炎ウイルス感染とDMFによる肝機能障害の相互作用は認めず、Wangら¹⁴⁾、Luoら¹⁵⁾の断面調査では、B型肝炎ウイルス感染とDMFによる肝機能障害の相互作用の存在を示唆している。Chenら¹⁶⁾はB型肝炎ウイルスと混合された有機溶剤、Wongら¹⁷⁾はB型肝炎ウイルスと塩化ビニルモノマーとの関連性を認めた。また、Cordierら¹⁸⁾の調査では、B型肝炎ウイルスによる肝臓の有病率の高いベトナムでは、農薬を年間30L以上使用する農業従事者の肝臓発症率が有意に高く、農薬に含まれる化学物質とB型肝炎ウイルスとの相互作用を示唆している。一方、Ngaonら¹⁹⁾は原発性肝臓の発症率の高いホーチミンでの肝臓の発症要因としてB型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスよりも、除草剤の関与が強いことを示唆している。

[3] ウイルス肝炎と疲労

ウイルス肝炎と疲労について質問票を用いて調査した文献が多く見られた。

Poynardら²¹⁾、Hassounら²²⁾によれば、C型肝炎ウイルス感染者のうち53%~67%が疲労を感じていた。また、Lehmanら²³⁾、el-Seragら²⁴⁾、Dwightら²⁵⁾の報告によれば、カリフォルニアでは28~44.2%が抑うつ、38.1~40.8%が不安神経症、一方、ベトナムでは49.5%が抑うつ、40.8%が不安神経症であると診断されていた。ただしカリフォルニアで調査された集団は半数以上がPTSD (post traumatic stress disorder) またはアルコール依存症、薬物依存症を認めていた。日本では、Iwasakiら²⁶⁾によればC型肝炎ウイルス感染者においては抑うつや不安感などの感情よりも攻撃的な感情を有する者が有意に高かったと報告されていた。

Helenら²⁷⁾の報告では、日常生活にも支障が生じる程度の疲労や抑うつをC型肝炎ウイルス感染者で認め、Cordobaら²⁸⁾の報告では肝疾患が進行すると認識能力が欠如しやすいくことを認めた。

Glackenら²⁹⁾は、C型肝炎ウイルス感染によって疲労が出現することは広く認識されつつあると述べている。疲労の出現は肝炎ウイルスの作用による可能性を考えるべきとする文献はあるも

の、その作用について言及した文献はなかった。Iwasaki ら¹⁴⁾、Simon ら¹⁵⁾、McDonald ら¹⁶⁾、Dwight ら¹⁷⁾の報告にあるように、C型肝炎患者の肝疾患の重症度と精神状態に関連性を認めず、疲労の出現と精神疾患の重症度が関連していたとする文献が多かった。

B型肝炎については、インターフェロン療法における精神疾患の調査が多く、作業関連疾患との関連を見たものはなかった。Berelowitz ら¹⁸⁾は、急性B型肝炎感染が治癒した後に出現した疲労は急性肝炎による体重の変化やアルコール耐性の変化によるものであると考察していた。

[4] ウイルス感染のリスクが高い職種

職種は作業関連因子ではないが、新規にウイルス肝炎に罹患する可能性のある職種は、感染予防対策を行う必要があると考えられることから、この項目を挙げた。

ウイルス肝炎感染のリスクについて警察官、消防士、看守、救急救命士について調査されていた文献が目立った。Hales ら¹⁹⁾、Risचितelli ら²⁰⁾、Upfal ら²¹⁾、Averhoff ら²²⁾、Woodruff ら²³⁾の報告では、警察官ではB型肝炎4.5~7.5%、C型肝炎0~0.6%、消防士はそれぞれ2.7%、1.2~2.3%、救急救命士はC型肝炎2.8%、看守0.7~6.6%で、一般人と比較しても有病率は高くなく、また非職業性の曝露による影響が大きかった。

Ito ら²⁴⁾やKo ら²⁵⁾のように刺青を入れた人の肝炎ウイルス感染のリスクについて調査した文献を幾つか見つけたが、彫師自身のウイルス感染のリスクについて調査した文献はなかった。

風俗業における肝炎ウイルス感染のリスクについては、HIVやクラミジアも含めた性行為感染症の感染のリスクを評価している文献が多かった。Miyazaki ら²⁶⁾、Ishi ら²⁷⁾の調査では日本の風俗業におけるB型肝炎感染率は0~0.5%、C型肝炎感染率は0.7~3.2%であった。一方、タイではLuksamijarulkul ら²⁸⁾の報告によればHCV感染率は9.5%であった。

Vaidya ら²⁹⁾、Mulloy ら³⁰⁾からは海外の汚水処理場におけるA型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルスの感染のリスクが報告されていた。

[5] ウイルス肝炎と生活習慣

生活習慣は直接的な作業関連要因ではないが、慢性肝炎のリスク評価においては労働者の食事や嗜好を切り離して考えることはできないため、この項目を挙げた。

中国南部やアフリカでは、食物からのアフラトキシン曝露が多いことが知られている。Ross ら³¹⁾、Ming ら³²⁾は、肝癌の発症にB型肝炎ウイルスと

アフラトキシンの相互作用の関連性を示唆している。

Astbury ら³³⁾によれば、肝炎ウイルス対策において肝毒性のある物質のなかで最も重要なものはアルコールである。ウイルス性肝炎と飲酒に関する文献のうち、Bhattacharya ら³⁴⁾、Rigmamonti ら³⁵⁾、Donato ら³⁶⁾、Cordier ら³⁷⁾は酸化ストレスによるB型肝炎ウイルスまたはC型肝炎ウイルスと飲酒の相互作用による肝障害を指摘している。また、Leham ら³⁸⁾はHCV感染者において飲酒歴がない群のほうがC型肝炎ウイルス量が少ないこと、インターフェロンの効果が高くなることを示している。Hassan ら³⁹⁾は肝細胞癌の進行には飲酒と糖尿病が相乗効果をもたらしていると報告している。

D. 考察

[1] ウイルス肝炎の疫学、総合的な研究

ウイルス肝炎は地域によって有病率、感染原因のリスクが異なる。

わが国においては、新規感染者は減少傾向にあるため、労働者層のキャリアに対する肝炎の増悪の予防対策が必要である。

[2] ウイルス肝炎と化学物質

肝炎ウイルス感染者と肝毒性のある化学物質の作用については、人体への意図的な曝露ができないことから正確なデータは存在しない。

また、ほとんどが断面調査であり、なんらかの原因で肝機能異常が進行したり、他の疾患が進行したりしていた場合は配置転換や転職、入院を余儀なくされるため、対象集団に含まれていない可能性がある。おそらく化学物質の影響による肝障害は慢性の経過をたどるものであるから、配置転換や入院後も追跡するような研究デザインの追跡調査の実施とデータの蓄積が望まれる。

しかし、化学物質と肝炎ウイルスの相互作用を示唆する文献もあることから、作業関連要因として有機溶剤やアルコールを含む化学物質の取扱い期間や曝露量についての情報を得ることは重要である。

[3] ウイルス肝炎と疲労

肝炎ウイルス感染と疲労についてはさまざまな方法で評価を行われていた。しかし、肝炎ウイルスによる動脈硬化や脳血管疾患と疲労との関連性やインターフェロンの副作用としての抑うつ症状の報告もあり、疲労の評価については注意が必要である。

労働者にとって疲労は、交替勤務、長時間勤務や重量物取扱い、暑熱環境、人間関係、連続した単純作業などさまざまな要因から生じると考えられる。疲労の評価方法には課題が残るが、作業関連因子として疲労は重要であろう。

[4] ウィルス感染のリスクが高い職種

感染のリスクの高い職種として、医療従事者は疑う余地はなく、CDC ガイドライン⁴⁾もあり、医療機関では対応しやすいと考えられる。

警察、消防、救急救命士、看守などは不特定多数の人間と接触し、時には外傷を負う可能性が高いことから感染のリスクが高いと考えられ、さまざまなグループの報告があったが、感染のリスクは一般人と変わらなかった。

一方、風俗業におけるウィルス感染はそのほとんどが若年層であり、不特定多数の人間との性交渉による感染を広めるリスクがある。また、わが国では若年層の間でピアスや刺青などを気軽に行う傾向があり、感染を広める可能性も考えられる。よって、若年者に対するウィルス肝炎の新規感染の予防ならびに他人への感染の防止を目的とした教育は重要である。

[5] ウィルス肝炎と生活習慣

アフラトキシンの曝露は日本では少ないが、アジアやアフリカでは日常生活、特に食品からアフラトキシンの曝露を受ける可能性があることから、当該地域への海外勤務や長期出張では食生活への注意が必要であると思われる。

肝炎ウィルス感染と飲酒との相互作用によって肝機能障害を進行させるという報告もあり、飲酒に対する保健指導も必要である。とくにわが国においては、接待や会社での宴会において飲酒を強要されない配慮も必要であろう。

また、飲酒と糖尿病との相乗効果も示唆されている。わが国の労働者層における生活習慣病有病率は非常に高いことから、ウィルス性肝炎と生活習慣病との関連性については今後さらなる調査が望まれる。

E. 結論

文献検索の結果から慢性肝炎増悪に関与する可能性のある作業関連要因は、一般的な有機溶剤、肝毒性のある化学物質の取扱い期間や曝露量、疲労を伴う作業内容や作業方法、アフラトキシンの曝露の多い地域への海外勤務や長期出張、飲酒習慣である。また、生活習慣病をはじめ、その他の作業関連要因と慢性肝炎増悪との関連について

は今後調査が望まれる。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

- | | |
|---------|------|
| 1. 論文発表 | 該当なし |
| 2. 学会発表 | 該当なし |

表 1. Gastrointestinal and liver disorders

Fitness for work: the medical aspects の引用部和訳

C. Astbury and R. J. Wyke
Gastrointestinal and liver disorders
Fitness for work: the medical aspects
Oxford University Press, Oxford, 2000 : 293-305

急性の肝臓病

急性ウイルス性肝炎

1998 年にはイングランドとウェールズにおいて 1146 例の A 型肝炎と 908 例の急性 B 型肝炎が報告された。急性 C 型肝炎の数字は、抗体を保有する者からは明確に区別されるが、得られていない。しかし、急性 B 型肝炎の数字より少ないのは間違いない。

一般人や一部の医師でも、感染経路と相対リスクが肝炎のタイプの違いであると間違っている。これに加えて、B 型肝炎の血清学的テストの解釈に関する知見は不足しているため、誤って感染性があると見なされている人々がいる。

A 型肝炎 (感染性肝炎)

A 型肝炎はエンテロウイルスで起こり糞便から口を通じて感染する。主に子供がかかるもので、16 歳以上の患者は 20% しかない。

有病率

発展途上国で見られるような衛生状態の悪い学校や集落での子供や大人は最もリスクが高い。世界的には全般的に有病率は減少してきているが、英国においては 1987 年に 10 万人あたりの発生が 3.65 例であったのが 1987 年にはそれが 14.4 例に増加した。1997 年には英国内で 1837 例の A 型肝炎の発症が報告された。感染の既往を示す血清学的証拠は成人の 45% にみられ、30 歳以下では 20% 以下であるが 45 歳以上では 60% 近く以上と増加を示した。血清学的に陽性を示すものの多くは黄疸の既往を持たない。散発的な発生と流行はウイルスを含む魚介類や、急性もしくは黄疸を呈しない肝炎の前駆状態の食品取扱者により汚染された、加熱されない食品 (特に乳製品) の摂取により起こされている。

労働に影響を与える臨床像

肝炎の 50% は黄疸を示さず、死亡率は 0.15% 以下と優れた予後を持つ。慢性の肝臓病にも進行しないしキャリアにもならない。

潜伏期は 21 日から 40 日でウイルスが糞便に排

出されている間は患者は感染源になりうる。すなわち、黄疸が出る 2 週間ないし 3 週間前から出現後の 8 日以内である (図 15.1 参照)。したがって最大の感染力を持つ時期は患者が症状を示す以前である。潜伏期には患者は具合が悪くなるが

黄疸が出現するとしばしば改善する。嗜眠傾向は 6 週間から 3 ヶ月間続く。診断は血清中の抗 A 型肝炎の IgM の検出による。IgG 型の抗体の存在は以前に A 型肝炎ウイルスの曝露を受けたか、免疫グロブリンか輸血を受けることで得た受動免疫を持っているかのどちらかを意味する。

特殊な労働問題

血液取扱者以外は具合が良くなればすぐにでもどのような仕事でも始め、また継続してかまわない。

食品取扱者は黄疸が消失するまで、あるいは黄疸の出現から一週間以上あとのうち長い方までは休職しなければならない。黄疸を示さない肝炎にかかった者は血中トランスアミナーゼが最高になった時点から 1 週間は休職させるべきである。患者が症状を示さない時期に感染力を持っており、他の労働者が接触していないか調べるのに特に力を注ぐ必要があることは認識されなければならない。理想的には、疑うべき症状を示す者は誰でも肝機能検査と抗 A 型肝炎 IgM の検査を受けられるように、他の労働者はどんなささいな接触でも報告すべきである。この調査は問題となったケースに診断が下されてから 10 週間は継続する必要がある。接触していない労働者に免疫グロブリンを投与する必要はない。何故ならウイルスの排出を妨げることなしに症状を弱めてしまうからである。

A 型肝炎感染防止

A 型肝炎ワクチンを 2 週間から 4 週間の間隔で 2 度に分けて筋注することで、受けた者の 90% から 95% にセロコンバージョンを誘導できる。A 型肝炎ウイルスが高度ないし中程度に存在している地域に頻繁に行く旅行者や、そうした地域に 3 ヶ月以上滞在する者に対しては推奨される。ルーティンとして免疫を獲得させるべき唯一の職種はウイルスを扱っているラボの労働者である。免疫をつける前に感染の既往の有無を抗 A 型肝炎ウイルスの IgG 抗体で調べなければならない。医療

従事者や居住型の施設、幼い子供と一緒に働く者に免疫を獲得させることはルーティンとしてまでは推奨しないが、地域的に流行した場合は対策として検討されて良いだろう。未処理の下水の曝露を受ける衛生設備での労働者には潜在的なリスクがある。健康危険物質取締規則（訳注：英国の正式な法律名の日本語訳はわかりません）のもと、対策として免疫を獲得させることは検討させるべきである。

B型肝炎（血清肝炎）

B型肝炎は血液、血液製剤、体液、分泌物に含まれるB型肝炎ウイルスが感染者から感受性のある個人に移されることで生じる。我が国では輸血を受けて感染することは極めて稀であるが、薬物中毒、刺青、ボディピアス、針灸、歯科的治療、ホモセクシャルの行為はいずれもよく知られた感染形態である。

個人から個人への水平感染は性行為や同一のカミソリ、歯ブラシ、注射シリンジを共用することで起こりうる。母から子への垂直感染は極東のような高度に発生をみる地域では特に重要である。もし母親がB型肝炎のキャリアであったり、妊娠期間の最後の3ヶ月に急性肝炎にかかった場合は新生児への感染が考えられる。

有病率

英国におけるB型肝炎の発生の報告は1986年の1500例以上から1998年の908例にまで低下した。子供や高齢者に起こるケースは僅かで、発症者の50%は15歳から34歳の間である。15歳から65歳までの成人の急性B型肝炎有病率は男性で10万人あたり6名、女性では同じく2名と算出されている。

死亡率

15歳から64歳までの成人における急性B型肝炎による死亡率は男性で約0.6%、女性では約0.3%であり年齢と共に低下する傾向がある。

英国においては、通常の人口の約3%は血清学的にB型肝炎ウイルスに曝露されたことを示す。主に男性であるが患者の約10%はB型肝炎ウイルスが血液中から消失しないキャリアの状態に至る。しかし世界的には英国の0.15%以下から極東の15%までと幅はあるが、3億5千万人のキャリアがいると推定される。新生児肝炎の後が最もキャリアになるリスクが高い。

労働能力に影響を与える臨床像

急性B型肝炎は3ヶ月から6ヶ月の潜伏期を持ち、感染力が最大になるのは潜伏期後期と前駆期

である。臨床的に病気としてはA型肝炎より重篤であるが、半数以上の感染はマイルドでしばしば黄疸を伴わない。肝炎の通常の特徴に加えてじんま疹、関節症、血清病のような症候群が時にみられる。

血清学的なB型肝炎ウイルスマーカーは感染のステージと感染力の程度の指標となる。患者の血清中のB型肝炎ウイルス表面（オーストラリア）抗原（HBsAg）の存在は急性また慢性の肝臓病の特徴として臨床検査で調べていかなければならず、B型肝炎の他の血清マーカーもさらに調べなければならない。B型肝炎ウイルス表面（オーストラリア）抗原（HBsAg）の存在はB型肝炎ウイルスと接触があったかワクチンを受けたかを意味するが、患者に感染力はない。高力価の抗コアIgM抗体（抗HBcIgM）は急性B型肝炎を意味する。e抗原の所見は高いレベルの感染力を持っていることを示すが、e抗体の存在はセロコンバージョンが済んでいて感染力は低いことを意味する。実際的な見地からは一旦B型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）が血中から検出されなくなれば急性肝炎の患者は感染力がないと言って良い。

慢性的なキャリアは急性B型肝炎後6ヶ月を経ても表面抗原が血中から消失していないものであり以下に分類される。

- ・シンプルキャリア：B型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）の血中力価は低くe抗体を有する。B型肝炎ウイルスとDNAポリメラーゼの活性はない。こうした症例の感染力は低い。

- ・スーパーキャリア：B型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）の血中力価は高くe抗原を有する。B型肝炎ウイルスとDNAポリメラーゼの活性は高く、こうした症例の感染力は高い。

キャリアの予後

大半のキャリアは健康で通常の職務をこなせるが肝臓専門医のフォローを受けるべきである。たまたま診断がついた「健康な」キャリアはe抗原は陰性で肝生検でもほぼ正常で活動性の慢性肝炎や肝硬変に増悪する者は2%以下である。これに比べて、B型肝炎発症後にキャリアになった場合は70%に慢性持続性肝炎を主とする慢性肝臓病の組織学的な確証が得られ、10%には肝硬変がみられる（訳注：ヨーロッパでは我が国の犬山分類とは異なり、慢性肝炎をchronic persistent hepatitisとchronic aggressive hepatitisに分類している）。こうした症例ではe抗原は陽性であることが多く長期的にはセロコンバージョンが起きて肝臓病は改善するが、持続性の感染の場合は肝硬変や肝細胞癌に悪化するリスクが高く、そうなると予後不良である。慢性キャリアか

ら免疫療法と抗ウイルス剤でウイルスを取り除く懸命の努力が続けられている。

休業

症状のある患者は急性期には具合が悪く、働けない。臥床期間の2倍から3倍の期間は休業し自宅安静が必要となる。

感染蔓延のリスク

職場での接触程度、汚染された食物、水、糞便から口のルートでB型肝炎に感染するという根拠はない。感染の蔓延は患者の血液、分泌物などに濃厚に接触した場合にのみ起こる。通常の性行為やホモセクシュアル行為などである。感染は針刺し事故でも起こる。

B型肝炎防止

受動免疫はB型肝炎ウイルスに対して高い免疫を持っている血清で与えられるが、それは予防的あるいは感染の機会の48時間以内に投与しなければ意味がない(0.06mg/kg 筋注投与)。そうした治療は非経口的にB型肝炎ウイルス陽性の血液や体液(針刺し事故や粘膜汚染)を受けた者、HBsAg陽性の母親から生まれた赤ん坊、急性期にある患者との性的接触をした者に示される。B型肝炎ウイルスへの能動免疫は受動免疫の開始と同時に進めなければならない。

能動免疫はB型肝炎ワクチンで可能である。6ヶ月で3回投与する。B型肝炎に対して通常リスクを負う人々にワクチンを投与すべきである。特に枠15.1に列挙した特別の医療従事者には必要である。しかしリスクを負う人でも血清中にB型肝炎ウイルス表面抗体(HBsAg)か抗コア抗体(HBcAb)があれば能動免疫の獲得は不必要である。全体として、約10%の者はB型肝炎ウイルス表面抗体(HBsAg)のレベルが10iu/ml未満にとどまり、ワクチンに反応しない。そのため抗体の反応は初回投与が終了して2ヶ月から4ヶ月後に調べておかなければならない。初回投与終了後5年間経過したり、事故や仕事上でウイルスの曝露を受けたら追加免疫の量を検討する必要がある。ワクチンは殿筋でなく三角筋に投与すべきである。皮下脂肪が薄く高い抗体反応が得られるからである。これらの処置をしたからといって職務上の安全活動をしたと見なしてはならない。

B型肝炎キャリアの特殊な労働問題

B型肝炎キャリアは通常は健康であり、上記の処置がとられているならば肝炎持ちとして差別されたり、いかなる仕事からも締め出されるべきではない(特定の医療従事者の仕事は例外であ

る)。他者に対する唯一のリスクは偶発的に血液や体液を相手の体内に入れてしまうことで、救急処置が実施されている場以外ではまず起きることはない。キャリアは自分の切り傷や擦り傷をカバーする重要性を承知しておかなければならない。キャリアが自分で傷を負った場合はどうなるかという懸念が時にある。普通の人と同様に、傷を覆い、もし血液が物やその場に飛散していたらウイルスを殺すため家庭用漂白剤できれいにし、温水の洗剤で洗って再度漂白剤を使う必要がある。偶発的に食物が血液で汚染されたら衛生の見地からも見た目からもその食物は廃棄すべきである。こうした措置により、キャリアは食品取扱い、給食、理容業、教育現場も含めて全ての仕事を継続することができる。もちろん血液供給者にはなれない。キャリアはオフィスの物品やトイレ、シャワーや食堂の使用を禁じられるべきではない。

救急処置

救急処置に従事する者には、感染防護対策が全ての場合にきちんととられていれば、自分の仕事で感染を受けるリスクは非常に小さいことを保証しておかねばならない。救急処置従事者は、表面からの感染防止のために家庭用漂白剤をどう使うかも含めて体液の取扱い方についての訓練、処置に使用したものの安全な廃棄についての訓練を受けておかなければならない。血液や体液による汚染が起こりうる状況下ではディスポの手袋を備えておかなければならない。

B型肝炎と医療従事者

医療従事者の特異的な問題については健康当局のガイドラインで触れられている。e抗原陽性の医療従事者は感染させやすい仕事、すなわち従事者のけがで患者の開いた傷口に従事者の血液が触れるリスクがあるようなこと、からは制限されなければならない。そうした仕事には手袋をした従事者の手が鋭利な器具、針先、開いた体腔内の鋭利な組織(とがった骨や歯)に触れたり、手や指先が常時見える状態にない解剖学的なスペースに入ったりすることが含まれる。外科的手技や歯科治療の大半が含まれる。B型肝炎ウイルス表面抗原が陽性でe抗原が陰性の医療従事者は最近では患者に感染させなければいかなる制限も受けていない。上記のガイダンスは見直し中であり将来は感染性に関する検査が追加されることが必要である。産業医はガイドラインにある専門相談名簿をみて個々のケースについて論議する必要がある。

非 A 非 B 肝炎と C 型肝炎

A 型肝炎、B 型肝炎、デルタウイルス肝炎、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルスの血性学的なマーカーが検出されない急性肝炎を非 A 非 B 肝炎と呼ぶ。そのうち 50% が C 型肝炎である。そうした肝炎はイングランドとウェールズにおける散発的な肝炎のうち 15% を占めており、輸血後肝炎の 90% を占める。C 型肝炎は輸血後肝炎の 95% を占める。英国における血液供給者はルーティンとして C 型肝炎抗体を調べられ、その陽性率は 0.1% にも満たない。現在使われている C 型肝炎の検査は感染力の状態を常にあらわしてはならず、通常の社会的活動や職場で血性学的に陽性の個人と接触してもおそらく全くリスクはないと思われ、特別な制限などは必要ない。もちろん血液供給者にはなれない。疫学的には C 型肝炎は B 型肝炎と類似し 5 週間から 12 週間の潜伏期を持つ。肝炎は普通はマイルドでしばしば臨床症状を欠くが、25% のケースは 10 年から 20 年以内に肝硬変を含む慢性の肝臓病に進行する。C 型肝炎も非 A 非 B 型肝炎も通常の社会的活動や職場で他者にとっての脅威とはならないので、血液供給者になる以外は何の制限も課する必要はない。

C 型肝炎を有する医療従事者の行為を制限するガイドラインは現在はないが、B 型肝炎と同様の制限をかけるべきである。

慢性の肝臓病

肝硬変

肝硬変は慢性の肝障害から生じ、それは炎症を起こして壊死した肝細胞が繊維化し結節形成した結果通知表である。アルコールは肝硬変のもっとも知られた原因であるが、全ての肝硬変持ちが大酒家とは限らない。肝硬変の重要な後遺症は肝不全と門脈圧亢進症である。これらは重篤な合併症をもたらす、それには腹水産生、肝性脳症、黄疸、食道静脈瘤からの腸管出血、栄養失調が含まれる。これらのどれもが仕事をする上で深刻な障害となりうる。このセクションでは肝硬変、それもアルコールによる肝硬変の患者の問題を取り上げる。

有病率

英国における肝硬変の有病率は 10 万人あたり 15 人である。60% はアルコール、30% は潜因性（訳注：症候性と思われるが病因を特定できないもの）、6% は活動性の慢性肝炎の結果である。アルコール性肝硬変の年齢の中央値は男性で 52 歳、女性で 47 歳である。

アルコール症は深刻な問題であり、英国では 200 万人がアルコール依存と言われる（男女比は 3:1）。1993 年の国家調査では英国では飲酒習慣のある男女のうち 9% の男性と 5% の女性が「問題飲酒者」と見なすことができることがわかった。「問題飲酒者」の定義は、アルコールに対する心理的あるいは身体的な依存により二つ以上の問題を経験した者であった。問題飲酒の年齢のピークは男女とも 25 歳から 34 歳の間である。

イングランドとウェールズにおいては男性の 28%、女性の 12% が常識的な許容量である、男性は週に 21 単位、女性は 12 単位を超えて飲酒している。1995 年に健康当局がこの許容量を少し引き上げても良いのではないかと提案して混乱を招いた。しかしこれは医学団体また科学団体の同意を得られなかった。この団体の両方が男性は週に 21 単位、女性は 12 単位であると提唱し続けている。

アルコール性肝障害は女性で増加しており、男性より早い年齢で飲み始め予後も悪くなっている。

予後

1995 年にイングランドとウェールズにおいては 15 歳から 64 歳までの人のうちアルコール性肝障害で 2200 人が死亡し、男女比は 1.7:1 であった。最も急激な肝障害の形ではアルコールは肝硬変の前の状態の急性アルコール性肝炎を起こす。5 年生存率は肝臓の炎症の程度と患者が飲酒を止めることができるかにかかっている。何故なら飲酒を止めれば 5 年生存率は 74% であり、飲酒を続ければ 34% だからである。予後は女性と出血性の食道静脈瘤を持つ患者で最悪であり、上手く代償期に入った肝臓病の症例では最も優れている。

労働能力に影響を与える臨床像

治療のための休業期間全く無しで済んだり数ヶ月にわたることもあるが、それは肝臓病の程度に左右される。というのもアルコール性肝炎では重篤な肝性代償不全を起こすからである。フォローの状態は患者がアルコール依存症の矯正施設に通っているか、病院の外来患者であるかで変わってくる。極端な例では、仕事に就いていながら内視鏡での食道静脈瘤の硬化療法を継続し、その都度一泊の処置を受けるのであれば 2 週間から 3 週間おきに 6 ヶ月のフォローが必要である。そうした治療は出血のリスクを下げ、予後を良好にする。

慢性の肝臓病の影響は、その病因に無関係に肝臓の代償不全の程度にかかっている。特に肝性昏睡、腹水、胃腸管の出血の有無にかかっている。

肝性脳症

精神機能の障害、身体的健康度の低下、手の震えは全て仕事の能力を低下させる。肝性（門脈—大循環性）脳症が進行するのは通常重篤な肝臓病が現在では用いられていない門脈大静脈吻合術の合併症である。肝硬変があるが脳症の臨床症状のない患者の中には検査してみると日常生活が崩壊し、車の運転もできないまでの精神運動機能低下を示す者がいる。この状態は潜在的脳症と呼ばれる。脳症は慢性的だったり間歇的だったりし、高タンパク食、感染、薬物、消化管内への出血などを含む様々な原因で促進される。高動物性タンパク食に非常に感受性の高い患者もおり、この場合は特別の食事と／もしくはラクチュロースにより腸内細菌叢を変化させる必要がある。

腹水

腹水の存在は身体の動きを妨げる。大量の液体（30 リットルにも達する）の機械的な影響と付随する栄養失調による。幸い、腹水は利尿剤と切開吸引術でコントロールされるので就労に対する問題はない。

併発症状

他の併発症状には次のものが含まれる。糖尿病（通常の2倍から4倍の発生をみる）、栄養失調、消化性潰瘍（異を唱える学者もいる）である。原発性胆汁性肝硬変慢性などのうっ滞性胆汁の患者では骨の病気、中でも脊椎骨に影響が及ぶものは大きな問題となる。彼等はあまりに強くしつこい搔痒感のため自殺することもある。そうしたアルコール性肝臓病ではアルコールによる全身性の影響（禁断症状、末梢神経障害、脳血管疾患などの中枢神経系、心筋炎など）で働くことが困難になる。

特殊な労働問題

腹水、脳症、食道静脈瘤などの合併症を有する患者は理想的には復職前に専門家による管理を受けるべきである。アルコール中毒と依存症はDDAの健康障害の定義からは除かれているが、特に腹水や肝性脳症などアルコール症の合併症は個人毎に判定するべきである。

特定の職業はアルコール症のリスクが高い。それらはアルコール飲料の生産、配送、販売業、商用で旅行する者、船員、軍関係者、ジャーナリスト、医師、エンターテナーである。アルコールに問題のある者をこれらの職に就けることは勧められない。個人にとってアルコールが問題であるかは以下の4つの設問からなる「CAGE」テストですぐに判定できる。

明白な脳症はそれほどありふれたものではないが、そうした患者は彼等自身にも他者に対しても危険であり、車の運転のように高度の用心を要する仕事を任せるわけにはいかない。潜在的な脳症はもっと見つけにくいだが、仕事においては同様に危険である。運転の仕事への適性検査は自動車運転免許局（DVLA）の医務部とも相談すべきである。アルコール依存症の患者は、3年間は依存がなく問題飲酒もない限りは職業のための運転免許証を与えるべきではない。肝機能が改善し平均赤血球容積も良くなったことを確認し、アルコール乱用に特に関心のあるコンサルタントの試験を受けさせる必要がある。

食道静脈瘤からの出血が特定の職業で促進されるという確証はない。食道静脈瘤からの出血の既往のある患者は食道静脈瘤の硬化療法かその他の治療を復職前に受けているのが普通である。治療が済まなかったりそもそも受けていない場合はそうした患者は重量物を持ち上げるような仕事には就かせないのが賢明である。腹圧の上昇で食道静脈瘤の再破裂につながるかもしれないからである。こうした患者はスポーツも望ましくない。

肝臓病の患者の肝毒性のある物質の取扱い

職場に存在する各種薬剤や化学物質、特に有機溶剤は肝臓酵素を誘導し肝障害を起こすが、環境中のヘパトキシンの飛び抜けて重要なのはアルコールである。これらの物質に関するデータは正常な肝機能を持つ動物や人に偶発的なあるいは意図的な曝露があった結果から得られている。明らかに倫理的な理由から肝臓病の患者に対してこうした毒物がどのような影響を与えるかのデータは実質的に存在しない。残念ながら、こうした物質の作用機序と肝臓病に対する潜在的な影響がわかっても、肝臓病を持つ個々の患者が曝露を受けるとどうなるかを正確に予測することはできない。

肝毒性のある物質の効果発現は以下の二つのうちの一方である。

- ・肝臓のミクロソーム酵素で産生され肝細胞の巨大分子と結合して壊死に至る毒性代謝産物の作用
- ・代謝産物が肝細胞に結合し細胞膜の抗原性を変化させ免疫系により細胞を破壊する免疫学的作用

肝障害をどの程度受けるかは毒性のある代謝産物の生産率と、通常はグルタチオンなど化合物との接合による解毒作用の率のどちらが優るかによる。こうした防御用の化合物の在庫が涸渇すると肝臓の壊死が始まる。抗痙攣剤などの肝毒性

のある物質への曝露を受けると肝ミクロゾーム酵素が誘導され、肝毒性のある代謝産物が産生される。おかしなことに、酵素誘導をするこうした物質は毒性のない代謝産物の産生の経路も刺激する。アルコールが肝臓酵素のレベルを上昇させてもヘパトトキシンの作用への影響は様々で一定しない。したがって、慢性的なアルコール摂取はパラセタモール（訳注：アセトアミノフェン）の毒性を強めるが、急激にアルコールと摂取すると今度はその毒性から防護し、同時に四塩化炭素の毒性を強化する。肝機能は正常で、肝毒性物質を取り入れている患者にどのような結果を生じるかを予測するのは不可能である。

肝臓病の影響

肝臓病を持つ患者により毒性物質の代謝は非常に様々である。それは肝障害の程度だけでなく肝臓酵素活性変化につながる遺伝的また環境的な因子とも関係してくる。肝臓全体の機能が低下すると物質を毒性代謝産物に変換する機能も低下し、結果的に肝障害を防ぐこととなる。しかし、防御のための補因子や解毒酵素も減少するため

肝障害を強めることとなる。ばくろの結果は肝臓病で上記のふたつの効果のバランスがどうなっているかにかかっている。

肝毒性物質を取り扱う労働者雇用のガイドライン

これまでのパラグラフで肝臓病の患者のヘパトトキシンの動態を予測することはできないこと、そうした物質に患者を曝露させてはならないことを述べてきた。

慢性の肝臓病もしくは活動性の急性の肝臓病を持つ患者はヘパトトキシンのあるところで働いたり曝露を受けてはならないが例外もある。A型肝炎、急性B型肝炎、肝機能検査と肝生検で正常になったことが確認されたC型肝炎である。胆石の患者も、黄疸があったり極めてまれであるが二次性胆汁性肝硬変に増悪していない限りは問題なしである。ヘパトトキシンの触れて働く者は全てアルコールや、特にフェノバルビタールやフェニトインなどの肝臓酵素誘導作用のある物質を避けるべきである。

表 2. 文献一覧 (片括弧の数字は引用番号。要約も併記した)

- [1] ウィルス肝炎の疫学、総合的な研究
- 1) C. Astbury and R. J. Wyke. Gastrointestinal and liver disorders Fitness for work: the medical aspects. Oxford University Press, Oxford. 2000; 293-305
(和訳は表 1 に記載)
- 2) 和田攻、永田直一、堀江正知. 職場におけるウィルス肝炎対策. 産業保健 21. 2003 JAN; 31: 4-11
厚生統計によれば、労働年齢層の死亡原因として肝硬変を含む慢性肝疾患は第 4 位、また、第 1 位である悪性新生物のうち、肝癌は男性 3 位、女性 4 位、増加傾向にある疾患である。ウィルス肝炎は輸血や母子垂直感染が主たるものであるが、献血時の HBsAg や HCV 抗体の測定および母親に対する肝炎ウイルス検査による対策はすでに行われており、今後必要な対策は薬物乱用、性行為、ピアス、刺青、針刺し事故であるが、教育などの対策によって減少すると考えられる。従って、今後最重要課題はかつての輸血や母子感染にて感染した労働者層への対策である。
- 3) Chen CJ, Chen DS. Interaction of hepatitis B virus, chemical carcinogen, and genetic susceptibility: multistage hepatocarcinogenesis with multifactorial etiology. Hepatology. 2002; Nov; 36(5): 1046-9.
全国では毎年 50 万人の肝癌新規罹患者が報告されているが、中国の啓東地区では最多、オランダでは最少と地域差がある。これは肝癌の原因が地域性に関連しているためである。B 型肝炎、HCV の持続感染、飲酒習慣、喫煙習慣、日常的なアフラトキシンへの曝露、酸化ビタミンやセレンウムの過小摂取、鉄の過剰摂取、長期の無機砒素の経口摂取、トトロラストや塩化ビニルへの曝露などが挙げられる。Host 側の要因には血清アンドロゲンの上昇、薬物代謝酵素、DNA 修復酵素、ホルモン受容体、癌遺伝子、発癌抑制遺伝子多型が上げられる。よって肝細胞癌の予防として、lifestyle を変化させてこれらの risk factor を減少させることの必要性が伺える。肝臓癌化には多くの risk factor が多段階に関与していることも示唆される。
- 4) Ngoan LT, Yoshimura T. Estimate of the Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Carriers of HBsAg (+) in the General Population of Hanoi, Viet Nam from 1991-93. Asian Pac J Cancer Prev. 2001; 2(4): 309-314.
ヴェトナムでは B 型肝炎キャリアの肝癌の年間発症率は年齢に強く相関しており、特に 50 歳以降では年間の発症率が急激に増加する傾向を認めた。ハノイの B 型肝炎キャリアにおける肝癌発生率は台湾の労働者と比較して有位な差は認められなかった。肝癌の発症率は 20-29 歳群、40-49 歳群、50-59 歳群で台湾よりも大きかった。
日本の B 型肝炎キャリアにおける肝癌発生率はハノイよりも低かったが、献血者を対象としており、Healthy donor effect が影響していると考えられた。
- 5) Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Can J Gastroenterol. 2000 Sep; 14(8): 703-9.
B 型肝炎感染はアメリカにおいて一般感染率は低い、非アジア系民族では 4 人に 1 人が感染している。
C 型肝炎感染もアメリカにおいて肝癌発生のリスクファクターであるが、アフリカやアジアではリスクは高くない。
アフリカやアジアではアフラトキシンが肝癌発生のリスクファクターであり、アメリカやカナダでは過度の飲酒、喫煙、経口避妊薬の使用が肝癌のリスクファクターとなる。
- 6) Z M younossi, ME Singer, Cleveland Clin Fdn, Cleveland. Is screening for hepatitis C cost effective? Hepatology 1999; 30(4): 204 A.
35 歳の人間が C 型肝炎の検査を受けて陽性であれば治療を受けた場合に死ぬまでの費用対効果を以下の群に分けてシミュレートした。
スクリーニング検査を実施しなかった群では \$523.24、ELISA-2 による RIBA-2 スクリーニング検査を実施した群では \$749.23、ELISA-2 による HCV-RNA スクリーニング検査を実施した群では \$749.74、PCR による HCV-RNA スクリーニング検査を実施した群では \$836.34 であった。
C 型肝炎ウイルス検査の陽性者のうち、有効な治療を受ける者の割合が 67% 以下であれば、

スクリーニング検査は有効でない。

[2] ウィルス肝炎と化学物質

- 7) Brautbar N, Williams J 2nd. Industrial solvents and liver toxicity: risk assessment, risk factors and mechanisms. *Int J Hyg Environ Health*. 2002 Oct;205(6):479-91.
肝毒性のある化学物質として、一般的な有機溶剤、四塩化炭素、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、トルエン、1,1,1トリクロロエチレンなどがある。
- 8) Tomei F, Giuntoli P, Biagi M, Baccolo TP, Tomao E, Rosati MV. Liver damage among shoe repairers. *Am J Ind Med*. 1999 Nov;36(5):541-7.
靴の修理士は潜在的に肝毒性のある同定できない有機溶剤を使用しており、ALT、ASTなどの肝逸脱酵素の上昇を認めたが、症状は認めなかった。
- 9) Shimizu H, Kumada T, Nakano S, Kiriyama S, Sone Y, Honda T, Watanabe K, Nakano I, Fukuda Y, Hayakawa T. Liver dysfunction among workers handling 5-nitro-o-toluidine. *Gut*. 2002 Feb;50(2):266-70.
5-nitro-o-toluidine を頻回に取り扱っている従業員 (15人中7人) に肝機能異常を認めた。
- 10) Mundt KA, Birk T, Burch MT. Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003 Sep;76(7):473-91. Epub 2003 Jul 29.
アメリカのドライクリーニング工場で金属脱脂材として利用されている perchloroethylene は動物実験で発癌性が示唆された。人間において発癌性ははっきりしなかった。
- 11) Redlich CA, Beckett WS, Sparer J, Barwick KW, Riely CA, Miller H, Sigal SL, Shalat SL, Cullen MR. Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Ann Intern Med*. 1988 May;108(5):680-6.
Fabric coating 工場での dimethyl-formamide (以下、DMF) の職業性曝露による中毒性肝疾患
- の発症を認めた。
- 12) Cai SX, Huang MY, Xi LQ, Li YL, Qu JB, Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Ikeda M. Occupational dimethylformamide exposure. 3. Health effects of dimethylformamide after occupational exposure at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;63(7):461-8.
プラントで DMF と混合溶剤に曝露している群と曝露のない群で症例対象研究を行った。DMF 曝露量と吐き気や腹痛などの消化器症状の間には量依存性が認められた。DMF 曝露量とアルコール耐性者の割合との相関を認めたが、B型肝炎との関連は認めなかった。
- 13) Wrbitzky R. Liver function in workers exposed to N,N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. *Int Arch. Occup Environ Health*. 1999 Jan;72(1):19-25
合成繊維を生産している工場での肝機能障害のある労働者を調査した。肝機能障害と飲酒量との間に量反応関係を認めたが、B型肝炎キャリアとの関連性は認められなかった。
- 14) Wang JD, Lai MY, Chen JS, Lin JM, Chiang JR, Shiau SJ, Chang WS. Dimethylformamide-induced liver damage among synthetic leather workers. *Arch Environ Health*. 1991 May-Jun ;46(3):161-6.
DMF を使用する合成革工場で発生した肝疾患の調査を行った。高濃度の曝露群では、ALTの上昇を認めた。また独立して B型肝炎キャリアの状態は弱いながらも ALT 上昇との関連性を認めた。DMF の毒性は HBsAg キャリアにおける毒性を評価していく必要がある。
- 15) Luo JC, Kuo HW, Cheng TJ, Chang MJ. Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and hepatitis B virus. *J Occup Environ Med*. 2001 May;43(5):474-82.
DMF の曝露と B型肝炎や BMI の高値は相乗効果で肝機能障害を起こす
- 16) Chen JD, Wang JD, Tsai SY, Chao WI. Effects of occupational and nonoccupational factors on liver function tests in workers exposed to solvent mixtures. *Arch Environ Health*. 1997 Jul-Aug;52(4):270-4.

塗装工場の労働者の混合有機溶剤への曝露状況を調査したところ、非職業性因子である性、B型肝炎、アルコール消費量とBMIは有機溶剤曝露の評価に大きな影響を与える因子であった。

- 17) Wong RH, Chen PC, Wang JD, Du CL, Cheng TJ. Interaction of vinyl chloride monomer exposure and hepatitis B viral infection on liver cancer. *J Occup Environ Med.* 2003 Apr;45(4):379-83.

塩化ビニルモノマーを取扱う4096人の追跡調査を行った。塩化ビニルモノマーの職業性曝露とB型肝炎ウイルス感染の相互作用によって肝臓が進行することが示唆された。

- 18) Cordier S, Le TB, Verger P, Bard D, Le CD, Larouze B, Dazza MC, Hoang TQ, Abenham L. Viral infections and chemical exposures as risk factors for hepatocellular carcinoma in Vietnam. *Int J Cancer.* 1993 Sep 9; 55(2):196-201.

飲酒は肝細胞癌と関連性があり、HBsAg陽性者においては相互作用があると考えられる。ベトナムでは農薬を年間30L以上使用する農業従事者、10年以上の軍隊従事者は、肝細胞癌のリスクが高い。

- 19) Ngaon LT, Yoshimura T. Liver Cancer in Viet Nam: Risk Estimates of Viral Infections and Dioxin Exposure in the South and North Populations. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2001;2(3):199-202.

ハノイとホーチミンでの原発性肝臓の発生状況を比較した。ホーチミンでは原発性肝臓が多く、その原因としてウイルス性肝炎よりも除草剤の曝露による肝臓発症率が高いと考えられた。

- 20) Wong RH, Yeh CY, Hsueh YM, Wang JD, Lei YC, Cheng TJ. Association of hepatitis virus infection, alcohol consumption and plasma vitamin A levels with urinary 8-hydroxydeoxyguanosine in chemical workers. *Mutat Res.* 2003 Mar 3;535(2):181-6.

B型肝炎、C型肝炎、飲酒量、ビタミンAは尿中8-OhdG値に関連していると考えられた。従って尿中8-OhdG値をバイオマーカーとして利用する場合はこれらのパラメータを考慮する必要がある。

- 21) Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezaillies MH, Mercadier A, Ghillani P, Charlotte F, Piette JC, Moussalli J; Multivirc group. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2002 Jul;9(4):295-303.

1614人のC型肝炎感染者を調査したところ、53%が疲労を感じており、そのうち17%は疲労の程度がひどかった。C型肝炎感染者において疲労はウイルス、遺伝子型や甲状腺機能との関連性を認めなかった。疲労と50歳以上、女性、肝硬変、うつ病との関連性を認めた。

- 22) Hassoun Z, Willems B, Deslauriers J, Nguyen BN, Huet PM. Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the Fatigue Impact Scale. *Dig Dis Sci.* 2002 Dec;47(12):2674-81.

疲労インパクトスケールを用いて調査を実施した。C型肝炎67%(92人中)に疲労を認めた。対象群と比較して疲労インパクトスケールも有意に高かった。

- 23) Lehman CL, Cheung RC. Depression, anxiety, post-traumatic stress, and alcohol-related problems among veterans with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2002 Oct;97(10):2640-6.

C型肝炎患者120人に質問票にて調査を実施したところ、臨床レベルのうつ病は44.2%、不安感38.1%、PTSD20.8%、飲酒に関連する問題を抱えているのが26.7%であった。また、これらの疾患は臨床的に診断されることが多くなく、見過ごされている可能性がある。

また、飲酒しない群のほうがC型肝炎量も少なく、インターフェロンの効果も高い。したがってC型肝炎感染者の飲酒に関する問題を見出すことは重要である。

- 24) el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology.* 2002 Aug;123(2):476-82.

ベトナムのC型肝炎感染者3万人を調査した。86.4%が過去または現在精神疾患に罹患しており、少なくとも31%が精神疾患のために入院していた。うつ病は49.5%、PTSDは33.5%、不安神経症40.8%、アルコール依存

77.6%、薬物依存 69.4%いた。C 型肝炎と不安神経症が強い相関関係を示した。

- 25) Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res.* 2000 Nov;49(5):311-7.
C型肝炎 50 人のうち 28%が抑うつであると診断された。特に疲労と活動力の低下は肝炎の病態や重症度よりも抑うつの重症度と相関していた。

- 26) Iwasaki M, Kanda D, Toyoda M, Yuasa K, Hashimoto Y, Takagi H, Mori M, Suzuki S. Absence of specific symptoms in chronic hepatitis C. *Gastroenterol.* 2002;37(9):709-16.
C型肝炎感染者では攻撃性以外の症状は対象群と有意差を認めなかった。肝疾患の重症度とその他の精神症状には関連性は認めなかった。

- 27) Helen S Driver, Nada Hunteter, et al. Assessment of quality of life in patients with chronic hepatitis C using a range of subjective fatigue assessment tools. *Hepatology* 1999 ;30(4):204A.
C型肝炎キャリアと健常人に対して質問票を実施。健常人に比べて、C型肝炎キャリアでは抑うつ、疲労、睡眠不足を感じており、日常生活への活動意欲が低いことが認められた。

- 28) Cordoba J, Flavia M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, Esteban R, Guardia J. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol.* 2003 Aug;39(2):231-8.
肝障害が慢性 C型肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変患者と進行すると認識能力の欠如による生活の質の低下が目立つ。

- 29) Glacken M, Coates V, Kernohan G, Hegarty J. The experience of fatigue for people living with hepatitis C. *J Clin Nurs.* 2003 Mar;12(2):244-52.
C型肝炎感染において疲労の出現は広く認識されるようになってきた。疲労は急性、慢性いずれにも生じる主要な症状である。

- 30) Simon wessely, Carmine pariante. Fatigue,

depression and chronic hepatitis C infection. *Psychological Medicine.* 2002 32:1-10

C型肝炎感染と疲労や抑うつに強い相関は認められなかった。

疲労は、代謝性疾患、気分障害、運動不足から起こるものもある。

- 31) McDonald J, Jayasuriya J, Bindley P, Gonsalvez C, Gluseska S. Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Feb;17(2):171-6.
115 人の慢性 C型肝炎感染者に質問票で調査を行った。疲労は抑うつ、不安などの精神状態と強い関連性を示したが、病態との関連性は弱い。

- 32) Berelowitz GJ, Burgess AP, Thanabalasingham T, Murray-Lyon IM, Wright DJ. Post-hepatitis syndrome revisited. *J Viral Hepat.* 1995;2(3):133-8.
急性 A型、B型肝炎患者に治癒して半年後に GHQ テストを実施したところ、他の感染症群よりも点数が高かった。急性肝炎による体重やアルコール耐性の変化による影響が考えられた。

- 33) Nguyen HA, Miller AI, Dieperink E, Willenbring ML, Tetrack LL, Durfee JM, Ewing SL, Ho SB. Spectrum of disease in U.S. veteran patients with hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2002 Jul;97(7):1813-20.
206 人の C型肝炎感染者を調査したところ、80%がアルコール依存症、60%が精神疾患を持っていた。このうちの大多数がインターフェロン治療を受けていた。

C型肝炎感染者のインターフェロン治療においては、精神的なケアもあわせて行うべきである。

- [4] ウィルス感染のリスクが高い職種

- 34) Hales T, Boal WL, Ross CS. Hepatitis C virus infection among public safety workers. *J Occup Environ Med.* 2002 Mar;44(3):221-3.
警察、消防士、救急救命士の有病率は都市部の有病率よりも低く、感染のリスクとはならない(ただし、検査方法と対象集団の選択バイアスが影響している)

- 34) Hales T, Boal WL, Ross CS. Hepatitis C virus infection among public safety workers. *J Occup Environ Med.* 2002 Mar;44(3):221-3.
警察、消防士、救急救命士の有病率は都市部の有病率よりも低く、感染のリスクとはならない(ただし、検査方法と対象集団の選択バイアスが影響している)

35)Risचितelli G, McCauley L, Lambert WE, Lasarev M, Mahoney E. Hepatitis C in urban and rural public safety workers. *J Occup Environ Med.* 2002 Jun;44(6):568-73.

オレゴン州で警察、消防士、看守の C 型肝炎抗体の陽性率を調査したところ、警察は 0%、消防士と救急救命士では 1.2%、看守 0.7%であった。曝露方法や勤続年数とは関連を認めなかった。非職業性の曝露と関連していた。

36)Upfal MJ, Naylor P, Mutchnick MM. Hepatitis C screening and prevalence among urban public safety workers. *J Occup Environ Med.* 2001 Apr;43(4):402-11.

消防士や救急救命士の HCV 抗体陽性率はそれぞれ 2.3%、2.8%で警察の 0.6%よりも高かったが都市部の一般集団よりは低かった。

37)Averhoff FM, Moyer LA, Woodruff BA, Occupational exposures and risk of hepatitis B virus infection among public safety workers. *Occup Environ Med.* 2002 Jun;44(6):591-6.

警察官や消防士などの職業性曝露を調査したところ、針刺し 1.0%、汚染物質による外傷 2.8%、経粘膜感染 0.9%、人咬 3.5%であった。消防士 2.7%、保安官 3.2%、看守 6.6%、7.4%警察官であった。曝露の種類による B 型肝炎感染の関連性は認めなかったが、年配者、性感染症歴、白人でない群では関連性が認められた。職業性曝露の関連性は認めなかった。

38)Woodruff BA, Moyer LA, O'Rourke KM, Margolis HS. Blood exposure and the risk of hepatitis B virus infection in firefighters. *J Occup Med.* 1993 Oct;35(10):1048-54.

消防士の B 型肝炎感染は 4.5%でアメリカの一般人口の 6.8%と有意差を認めなかったが、皮膚の接触による血液感染のリスクがある。

39)Risचितelli G, Harris J, McCauley L, Gershon R, Guidotti T. The risk of acquiring hepatitis B or C among public safety workers: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2001 May;20(4):299-306.

救急救命士は B 型肝炎に罹患するリスクがヘルスケアセンター職員と同じくらい高い。警察や消防士などの他の職種ではリスクは低かった。

40)Ito Y, Matsuki Y, Tanaka N, Osuga T, Yazawa T. Cases of acute hepatitis C and positive antibodies to hepatitis C virus after tattooing by the same tattooer *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 1995 Jun;92(6):997-1001.

同一の彫師による刺青後急性肝炎を起こした症例報告と、刺青の範囲が広くなれば HCV 抗体陽性率が高くなると報告した文献を紹介している。

41)Ko YC, Ho MS, Chiang TA, Chang SJ, Chang PY. Tattooing as a risk of hepatitis C virus infection. *J Med Virol.* 1992 Dec;38(4):288-91.

台湾で健康な若年者で刺青をしている 87 人と刺青をしていない 126 人の調査を行ったところ、それぞれの HCV 抗体の陽性率は 12.6%、2.4%であった。刺青を施した人物がプロの彫師よりも友人やプロでない彫師が行った場合、C 型肝炎ウイルスの感染リスクが高くなる。

42)Miyazaki M, Takagi S, Kato M, Une H. Prevalences of and risk factors for sexually transmitted diseases among Japanese female commercial sex workers in middle- and high-class soaplands in Japan. *Int J STD AIDS.* 2002 Dec;13(12):833-8.

日本の風俗業の性行為感染症の有病率を断面調査した。HCV 抗体陽性率は 0.7%、抗 HBs 抗体陽性率は 15.6%であったが、HBsAg 陽性者は認めなかった。

43)Ishi K, Suzuki F, Saito A, Yoshimoto S, Kubota T. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and hepatitis C virus antibodies and hepatitis B antigen among commercial sex workers in Japan. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2001;9(4):215-9.

日本の風俗業の HBsAg 陽性率 0.6%、HCV 抗体陽性率 3.2%であった。

44)Luksamijarulkul P, Deangbubpha A. Hepatitis C antibody prevalence and risk factors of some female sex workers in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1997 Sep;28(3):507-12.

タイの風俗業の女の 9.5%が HCV 抗体陽性であった。従属年数の長いほど陽性率が高かった。

45)Vaidya SR, Tilekar BN, Walimbe AM, Arankalle VA. Increased risk of hepatitis E in sewage workers from India. *J Occup Environ Med.* 2003 Nov;45(11):1167-70.

インドでは汚水処理において E 型肝炎ウイルス感染リスクが高くなってきている。

46)Mulloy KB. Sewage workers: toxic hazards and health effects. *Occup Med.* 2001 Jan-Mar;16(1):23-38.

アメリカの汚水処理において A 型肝炎ウイルス感染が報告されている。

47)Trevisan A, Bicciato F, Fanelli G, Stocco E, Paruzzolo P. Risk of hepatitis C virus infection in a population exposed to biological materials. *Am J Ind Med.* 1999 May;35(5):532-5.

生体試料を取扱っている労働者群と試料を取扱わない労働者群の C 型肝炎感染率を調査した。生体試料を取扱っている群において肝機能異常者率が有意に高かったが、両群の C 型肝炎感染率には有意差を認めなかった。

[5] ウィルス肝炎と生活習慣

48)Ross RK, Yuan JM, Yu MC, Wogan GN, Qian GS, Tu JT, Groopman JD, Gao YT, Henderson BE. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 1992 Apr 18;339(8799):943-6.

食物からのアフラトキシン曝露が多い中国南部やアフリカでは B 型肝炎との相互作用による肝癌発生が多いとされている。上海で症例対象研究を実施したところ、肝癌の発症には HBsAg とアフラトキシン曝露の相対リスクは 60 で、強い関連性を示した。

49)Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH, Lu P, Harris CC, Wang N, Shao Y, Wu Z, Liu G, Wang X, Sun Z. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5):1214-20.

中国で症例対象研究を行ったところ、血清 HBsAg 陽性者ではアフラトキシンが肝細胞癌を誘導する役割を果たしていることが示唆された。

50)Bhattacharya R, Shuhart MC. Hepatitis C and alcohol: interactions, outcomes, and implications. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Mar;36(3):242-52.

C 型肝炎と飲酒はそのメカニズムは明らかにされていないが、相互作用で肝機能障害を起こす。

51)Rigamonti C, Mottaran E, Reale E, Rolla R, Cipriani V, Capelli F, Boldorini R, Vidali M, Sartori M, Albano E. Moderate alcohol consumption increases oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003 Jul;38(1):42-9.

C 型肝炎と飲酒による肝機能障害には酸化ストレスの関与が示唆される。

52)Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M, Gelatti U, Portera G, Boffetta P, Nardi G. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. *Brescia HCC Study. Hepatology.* 1997 Sep;26(3):579-84.

HBsAg 陽性、HCV 抗体陽性と過度の飲酒は相乗効果をもち、肝機能障害を進行させ、肝細胞癌のリスクを高める。

53)Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5):1206-13.

症例対象研究においてウィルス性肝炎罹患者が肝細胞癌に進行する際の飲酒と糖尿病の相乗効果を認めた。

[6] ウィルス性肝炎とガイドライン

54)U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep.* 2001 Jun 29;50(RR-11):1-52.

B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、HIV に汚染している可能性のある血液およびその他の液体の職業上曝露した医療従事者への対応のために従来の米国公衆衛生局の勧告を統

一し最新ののものにしたガイドラインである。

B 型肝炎ウイルスワクチン未接種者に対するワクチン接種方法や免疫グロブリンやワクチンを用いた曝露後の予防方法について記載されている。

C 型肝炎ウイルスの曝露後予防に対しては免疫グロブリン製剤やインターフェロンやリバビリンなどの抗ウイルス剤は推奨されておらず、感染が成立しているか否かの確認のためのフォローアップの検査を推奨している。

バイオマーカーを利用した作業関連要因が肝炎労働者の肝機能に及ぼす影響についての調査

分担研究者	荻野 景規	金沢大学大学院医学系研究科 教授
研究協力者	岩本 美江子	山口大学医学部保健学科 教授
研究協力者	新開 泰司	総合病院社会保険徳山中央病院 医師

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-ヒドロキシデオキシグアニン (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 AST、ALT は有害業務経験のある男性で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、生体の発がん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-ヒドロキシデオキシグアニン (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、採尿と記名式自己記入式質問調査をおこなった。平成 14 年度に 38 名、15 年度に 21 名を対象とした。

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) アルコール歴、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 Jaffe 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 59 例の血液生化学的肝機能検査、尿中 8-OHdG、質問調査などの解析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 30 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 AST (GOT)、ALT (GPT) の平均 \pm SD は、 54.42 ± 33.91 IU/l、 55.07 ± 39.28 IU/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 8.83 ± 5.98 ng/ml、 11.04 ± 5.31 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)が正常と異常の間で尿中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、図1)。

尿中8-OHdG/クレアチニンが15までと16以上の人に分け、肝機能検査値の平均値に差があるかを検討したが、有意な変化は認められなかった(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みとめたが、血清AST、ALTでは何ら変化を認めなかった(表8、図2)。

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)。

有害職場勤務経験の有無で、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有意に高い値を示した(表11、図3)。女性では有害業務経験者がいなかった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、図4)。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ではないが、高い傾向を認めた(表13、図4)。肝炎の型別に尿中8-OHdG/クレアチニン、血清AST、ALTを一元配置分散分析を行った結果、いずれも有意差($p<0.05$)を認めた。多重比較検定を行ったところ、尿中8-OHdG/クレアチニン、血清ALT、ASTともにC型肝炎で有意に高かった。(表14・15・16、図5)。

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て、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がん性因子の暴露を示していると思われる。すでに、発がん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、発がん性との関係を知りう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しめたことから、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考え、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、発がん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

該当なし

G. 研究発表

学会発表

岩本美江子、新開泰司、神林康弘、加藤昌志、荻野景規：作業関連要因が肝炎労働者の肝機能に及ぼす影響—バイオマーカー(尿中8-OHdG)を利用して、第74回日本衛生学会総会、東京、2004年3月

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得	該当なし
実用新案登録	該当なし
その他	該当なし

表1 被験者の年齢分布

	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	合計
男子 (人)	0	6	3	10	8	0	27
(%)	0.00	10.17	5.08	16.95	13.56	0.00	45.76
女子 (人)	2	3	4	15	7	1	32
(%)	3.39	5.08	6.78	25.42	11.86	1.69	54.24
合計 (人)	2	9	7	25	15	1	59
(%)	3.39	15.25	11.86	42.37	25.42	1.69	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	59	7.45	0.49	6.20	8.80
Alb	59	4.06	0.40	2.90	4.70
A/G	59	1.22	0.23	0.60	1.70
AST(GOT)	59	54.42	33.91	15.00	187.00
ALT(GPT)	59	55.07	39.28	7.00	181.00
LDH	59	216.80	41.40	121.00	320.00
ChE	59	256.37	85.07	98.00	435.00
ALP	59	325.95	150.22	140.00	1095.00
γ-GTP	59	54.64	57.31	7.00	234.00
T-Bil	59	0.96	0.50	0.16	2.74
8-OHdG(ng/ml)	59	8.83	5.98	0.85	25.06
クレアチン(mg/ml)	59	0.84	0.48	0.08	2.29
8-OHdG/クレアチニン (ng/mg)	59	11.04	5.31	3.57	27.04