

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）
B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究
平成16年度 研究報告書

HCVキャリアを見出すための効率的な検査システムの検証と
岩手県におけるHCV検診の現状と今後の課題

研究協力者 小山 富子 財団法人岩手県予防医学協会事業部次長
佐々木純子 財団法人岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課課長補佐
岩手県予防医学協会ウイルス肝炎対策専門委員会

研究要旨

基本健康診査C型肝炎ウイルス検診は、2003年度から検査手順が一部変更された。HCV抗体「中・低力価群」に「HCV抗原検査」を導入したHCVキャリアを見出すための検査手順の検証を、2003年4月から2004年12月までの基本健康診査受診者50,348人について行ったところ、合理的にHCVキャリアを検出していることが確認できた。

また、基本健康診査に肝炎ウイルス検診が導入された2002年4月～2004年12月までの約3年間に、基本健康診査・職域健診・1日人間ドック等各種健診において実施されたC型肝炎ウイルス検診受診者総数を見ると、岩手県における40歳～89歳の人口の18.1%が受診しているに過ぎない事がわかった。特に40歳代～50歳代の受診率が低率であったことから当該年代の、特に男性へ受診を拡大する必要があると思われた。そのため、この年代層が依存する職域健診や人間ドック等の健診へ肝炎ウイルス検診を積極的に導入すると共に、受診勧奨のための広報が必要であると思われた。

A. 研究目的

2003年から検査手順が一部変更されたC型肝炎ウイルス検診のスクリーニング検査法の妥当性について検証を行う。

また、基本健康診査に肝炎ウイルス検診が導入された2002年4月から2004年12月までの岩手県におけるHCV検診の受診状況を明らかにし、肝炎ウイルス検診受診率の向上のための今後の課題を明らかにする。

B. 研究方法

期間：2002年4月から2004年12月

対象：基本健康診査または1日人間ドックまたは職域検診において肝炎ウイルス検診を受診した142,871人。

検査方法：HCV抗体の測定はAXSYM[®] HCV・ダイナパックーII（ダイナボット株式会社製）により、HCV抗原の測定はオーソHCV抗原（ELISA法）（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製）によった。

核酸増幅検査（NAT）によるHCVRNA定

性検査は、コバスアンプリコア[®] HCVv.2.0 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社製) によった。

倫理面への配慮：集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外が閲覧できないことから、倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

1. HCV キャリアを見出すための効率的な検査システムの検証

AXSYM[®] を第1次のHCV抗体スクリーニング検査として用いたHCV検査の流れを図1に示した。

2003年4月から2004年12月までに基本健康診査肝炎ウイルス検診を受診した50,348人のHCV抗体を測定したところ、測定値1.0S/CO以上で陽性であった者は971人(1.93%)であった。HCV抗体陽性者を群別したところ、AXSYM[®] による測定値100S/CO以上を示した「高力価群」は294人(0.58%)、AXSYM[®] による測定値15~100S/CO未満を示した「中力価群」は146人(0.29%)、AXSYM[®] による測定値1~15S/CO未満を示した「低力価群」は531人(1.05%)であった。

「中力価群」「低力価群」計677人についてHCV抗原検査を実施したところ、44fmol/l以上を示しHCV抗原が陽性と判定された者は111人(0.22%)、陰性と判定された者は566人(1.12%)であった。

HCV抗原が陽性となった111人は全例HCV RNAが陽性であり、HCV抗原が陰性であった566人は全例HCV RNAが陰性で

あった。このことから、HCV抗体「中・低力価群」にHCV抗原検査を導入した「HCVキャリアを見出すための検査手順」は、合理的にHCVキャリアを検出していることが確認できた。

これによりHCV抗体「高力価群」(判定理由①)の294人と「中・低力価群」でHCV抗原陽性であった(判定理由②)111人の合計405人が「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定され、その率は0.80%であった。HCV抗体「中・低力価群」においてHCV抗原が陰性で、HCV RNAが陽性を示した例(判定理由③)は存在しなかった。

また図2にHCV抗体測定値1.0S/CO以上で陽性であった971人について、HCV抗体測定値とHCV抗原量とHCV RNA定性値の関係を示した。

HCV抗体「高力価群」(判定理由①)294人中HCV抗原が陰性であった者が28人おり、うち6人はHCV RNAも陰性であった。HCV RNA陰性者はHCV抗体「高力価群」の2.0%に当たる。

2. 岩手県におけるHCV検診の現状と今後の課題

1) 肝炎ウイルス検診受診者総数

基本健康診査に肝炎ウイルス検診が導入された2002年4月から2004年12月までに当協会各種健診(基本健康診査・職域健診・1日人間ドック等)の肝炎ウイルス検診受診者総数は、142,871人であった。

各種健診を基本健康診査・職域健診・1日人間ドックに分けてそれぞれの肝炎ウイルス検診の受診数をみると、基本健康診査92,793人(64.9%)、職域健診21,697人

(15.2%)、1 日人間ドック 28,381 人 (19.9%) と基本健康診査の肝炎ウイルス検診を利用した受診者が多かった。

男女別に健診種類別の受診者数を見ると、男性は基本健康診査 31,338 人 (49.8%)、職域健診 14,669 人 (23.4%)、1 日人間ドック 16,897 人 (26.8%)、女性は基本健康診査 61,445 人 (76.9%)、職域健診 6,998 人 (8.8%)、1 日人間ドック 11,484 人 (14.4%) であった。

性別年代別、健診種類別の受診者数を図 3 に示した。女性は基本健康診査への依存が高く、男性は女性に比べ職域健診や 1 日人間ドックによる受診の割合が高かった。特に 40 歳代～50 歳代ではその傾向が明らかであった。

2) 政府管掌健康保険生活習慣病予防健診の肝炎ウイルス検診受診率

職域健診において政府管掌健康保険生活習慣病予防健診の肝炎ウイルス検診が行われているが、岩手県における実施率を調べたところ 2002 年～2004 年 12 月までに岩手県内 35 施設において肝炎ウイルス検診を受診された方は 6,796 人であった。肝炎ウイルス検診受診者数は岩手県の政府管掌健康保険被保険者数 250,252 人 (2003 年 3 月現在) の 2.7%にすぎなかった。

3) 岩手県における肝炎ウイルス検診受診率と HCV キャリア率

2002 年 4 月から 2004 年 12 月に各種健診の肝炎ウイルス検診を受診した総数 142,871 人は、岩手県の 40 歳以上 89 歳までの人口 (2002 年 10 月現在) の 18.1% であり、年代別にその受診率を見ると男女ともに 40 歳～54 歳の受診率が低率であった。

(図 4)

同期間中に肝炎ウイルス検診で発見された HCV キャリアは 1,211 人 (0.85%) であった。性年代別の HCV キャリア率を図 5 に示した。

D. 考察

岩手県において各種健診の肝炎ウイルス検診を利用して受診した者は、40 歳以上 89 歳までの人口の 18.1% であり、基本健康診査に肝炎ウイルス検診が導入されて 3 年を経過するもののいまだ人口の 8 割強が未受診であることが明らかになった。

60 歳以上の方々や女性は基本健康診査の肝炎ウイルス検診を利用する率が高く、また実施主体である市町村が未受診者を把握していることから、今後受診勧奨を行うことで受診の拡大を図ることは可能であると思われる。

一方受診率の低い 40 歳代から 50 歳代は、職域健診や人間ドックに依存していることから、今後職域の各種健診への肝炎ウイルス検診の導入が望まれる。職域健診にすでに導入されている政府管掌健康保険生活習慣病健診の肝炎ウイルス検診は利用率が低いことから、広報の方法等の見直しが必要であると思われた。

E. 結論

1. 基本健康診査 C 型肝炎ウイルス検診のスクリーニング検査法は、合理的に HCV キャリアを検出していることが確認できた。
2. 肝炎ウイルス健診の受診は、女性は基本健康診査への依存が高く、男性は女性に比べ職域健診や 1 日人間ドックによる受診の割合が高かった。特に 40 歳代～50 歳代の男性は職域健診に依存する傾向が明らか

であった。

3. 肝炎ウイルス検診の受診率が低い40歳代～50歳代へ受診の拡大を行うためには、今後職域の各種健診への肝炎ウイルス検診の導入が望まれた。

4. 政府管掌健康保険生活習慣病健診の肝炎ウイルス検診は利用率が低いことから、広報の方法等の見直しが必要であると思われた。

5. 岩手県における2002年4月から2004

年12月までの肝炎ウイルス検診受診者数は142,871人で、岩手県の40歳以上89歳までの人口の18.1%であった。

6. 肝炎ウイルス検診受診者数142,871人から発見されたHCVキャリアは、1,211人(0.85%)であった。

図1 C型肝炎ウイルス検査手順 2003年4月～2004年12月

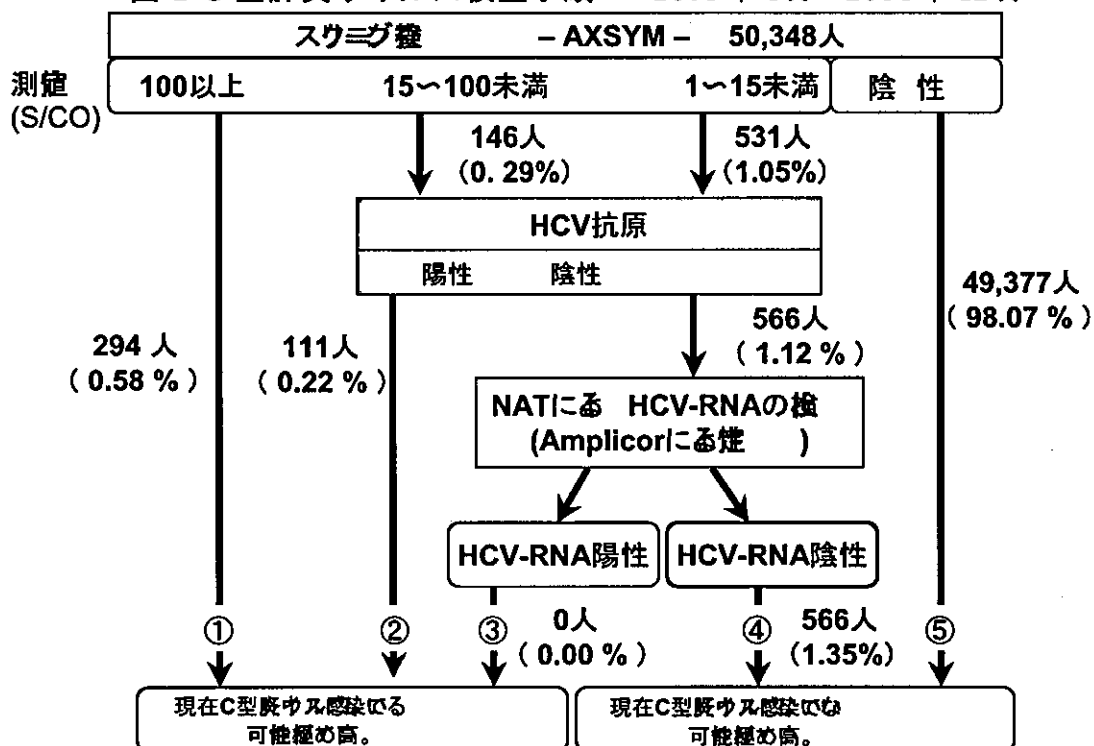


図2 HCV-RNAとHCV抗体とHCV抗原-2003~2004

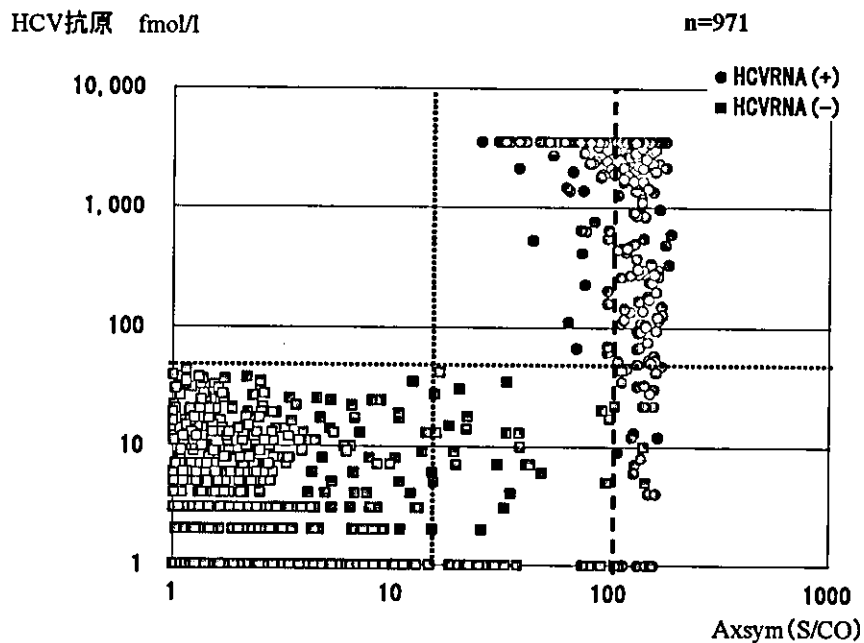


図3 健診種別 HCV 検診受診者数—性・年代別— 2002年4月~2004年12月

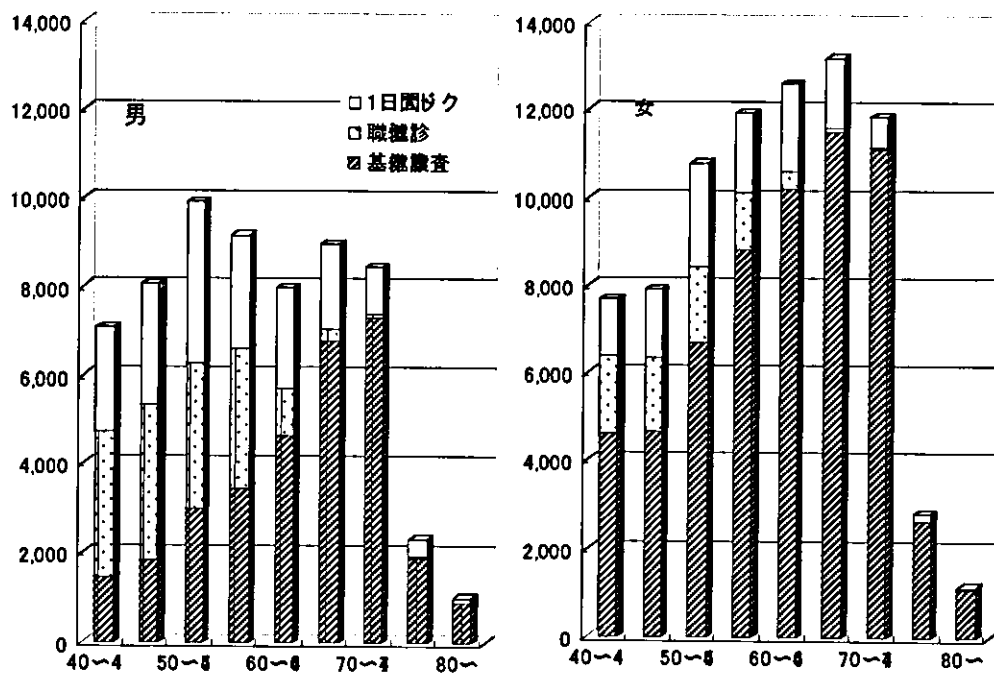


図4 岩手県の人口に対するHCV検診受診率

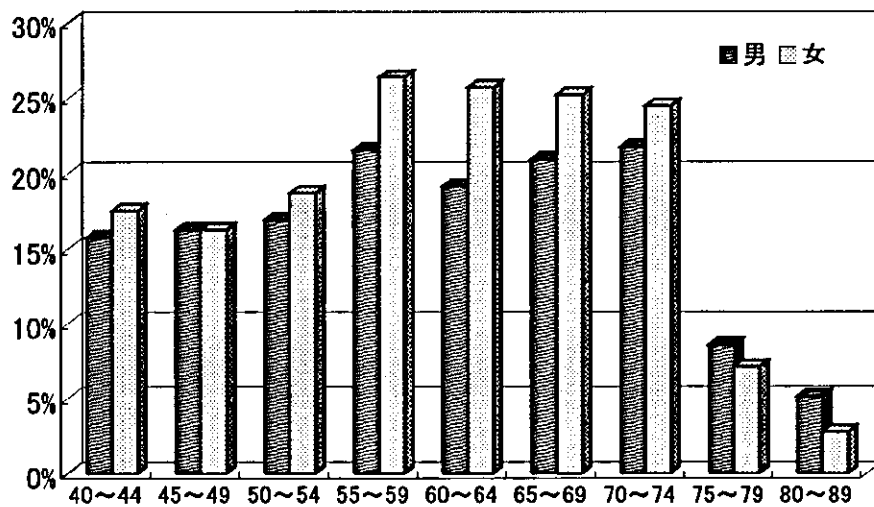
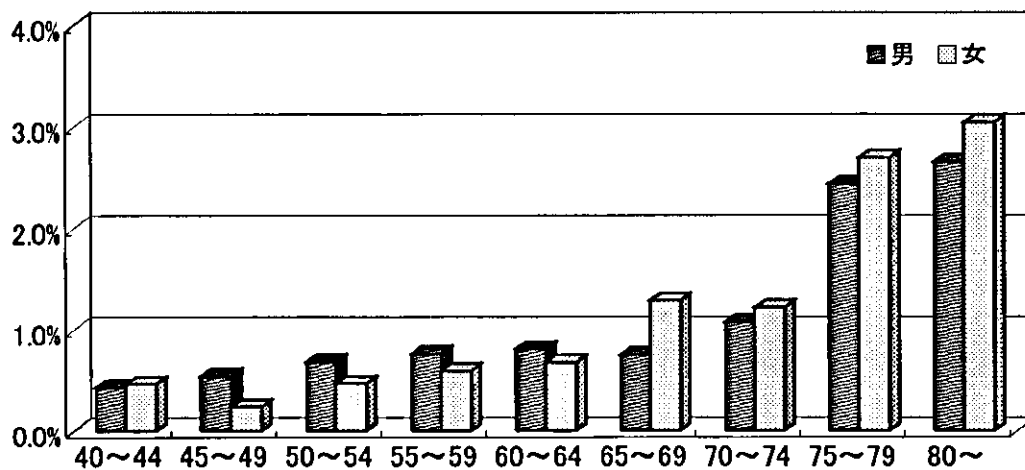


図5 HCVキャリア率一性・年代別一



厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）
B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究
平成16年度分分担研究報告書

検診で発見されたHCVキャリアのフォローアップ体制における治療の現状
－岩手県での検診後の追跡調査による検討－

分担研究者 阿部 弘一 岩手医科大学第一内科

研究協力者 鈴木一幸 岩手医科大学第一内科
熊谷一郎 岩手医科大学第一内科
宮坂昭生 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
佐々木純子 岩手県予防医学協会臨床検査課

研究要旨

岩手県において平成14年より消化器あるいは肝臓病の専門内科医が常勤している県内17の医療機関を2次、3次医療機関、他の医療機関を1次医療機関として位置付け、1次医療機関のみでは対応できない検査、治療については2次、3次医療機関と病診連係をはかる体制を構築しているが、HCV検診で発見されたHCVキャリアに対して適切な治療の介入がされているかを検討した。医療機関へのアンケートによる追跡調査を行い、695例(男:女=284例:411例)について回答を得た(回収率74.3%)。初診時診断名は両医療機関で慢性肝炎(CH) > 無症候性キャリア(ASC) > 肝硬変(LC) > 肝細胞癌(HCC)の順に頻度が高くほぼ同じ初診時診断名の比率であった。治療内容の比率(1次医療機関:2次、3次医療機関)は経過観察:(63.6%:66.7%)、インターフェロン(IFN):(1.1%:4.1%)、肝庇護療法:(35.2%:29.3%)であり、両医療機関ともに経過観察、肝庇護療法、IFNの順で同じでHCVキャリアの原因療法となるIFN療法は少なく、検査実施率は改善が認められるが、肝がんの予防のためには1次医療機関と2次、3次医療機関の役割分担の明確化とそれに基づいた相互紹介、特にIFN療法の適切な増加に繋がる対策が必要と考えられる。

A. 研究目的

我々は平成14年度から16年度までに岩手県の全58市町村において各自治体住民を対象にした肝炎ウイルス検診を行い、平成13年度以前の肝

炎ウイルス検診(約19市町村で実施)の経験も踏まえて全県域において統一された肝炎ウイルス検診のキャリアの発見から医療機関でのフォローアップまでの体制を構築した(肝がん

の発生予防に資する C 型肝炎検診の効率的な実施に関する研究 平成 13 年度～15 年度 総合研究報告書 15～21 頁)。潜在している肝炎ウイルスキャリアを発見し、医療機関へ受診させる成果は十分得られつつあるが、肝がん撲滅を計るためには発見された肝炎ウイルスキャリアに対して適切な治療の介入がされていることが必要である。岩手県においては岩手県医師会と協議のうえ、消化器あるいは肝臓病の専門内科医が常勤している県内 17 の医療機関を 2 次、3 次医療機関、他の医療機関を 1 次医療機関として位置付け、画像診断やインターフェロン治療、肝癌治療など 1 次医療機関のみでは対応できない検査、治療については 2 次、3 次医療機関と病診連係をはかる体制を構築した(肝がんの発生予防に資する C 型肝炎検診の効率的な実施に関する研究 平成 13 年度～15 年度 総合研究報告書 15～21 頁)。この体制が効率的に運用されているか否かを各医療機関に対してアンケート調査を行い検討した。

B. 研究方法

対象は岩手県の市町村において 1993 年 4 月から 2004 年 9 月までに行われた検診で HCV キャリアと診断されて医療機関を受診したことが確認され

た 936 名で、調査対象医療機関数は 204 施設(2 次、3 次医療機関 17 施設を含む)であった。

対象の選定は以下のとうりに行った。HCV キャリアと診断された検診者には、1) 医療機関への受診の勧奨のはがき、2) 消化器あるいは肝臓病の専門内科医が常勤している県内 17 の医療機関の紹介書(かかりつけ医のない場合の受診先、2、3 次医療機関と位置付けた)、3) 「HCV の知識」(財団法人ウイルス肝炎研究財団編)、4) 医療機関受診時の返信用はがきの郵送を行っているが、その返信用はがきによる HCV キャリアの受診連絡のあった医療機関を対象として選定し、アンケートを送付した。なお、アンケート調査においては返信用はがきに受診者名を記載しないなど個人情報漏れがないように十分配慮した。

アンケート項目は初診時臨床診断名、血液検査値(HCV-RNA 量、HCV セログループ、AST、ALT、)、画像所見(US or CT or MRI)、治療内容、である。

アンケートを 1999 年から 2003 年まで年 1 回行い、2001 年までと 2002 年度、2003 年度、2004 年度(11 月まで)毎に集計を行った。

アンケートの回答の精度の向上や回収率、回答率の上昇のために 1 次医療機関に対してはアンケート調査

とともに前年度の肝炎ウイルス検診結果、アンケート調査結果の資料を送付し、2、3次医療機関と位置付けた17の医療機関に対しては年1回、前述の資料の説明、検討の会議をおこなった。

C. 研究結果

1. アンケートの回収率

936名(男:女=284例:411例)、204施設(1次医療機関:2次、3次医療機関=187:17)を対象にアンケートによる追跡調査を行い695例(男:女=284例:411例)について回答を得た(74.3%)。回答医療機関数は117施設(57.4.8%)であった。回答医療機関別のアンケート回収数は1次医療機関が100施設(53.5%)で297例(男:女=126例:171例)、2次、3次医療機関が17施設(100%)で398例(男:女=158例:240例)であった。

2. アンケート調査結果

回答のあったアンケートの内、1次医療機関受診者は42.7%、2次、3次医療機関受診者は57.3%であった。

初診時診断名の比率(1次医療機関:2次、受診時臨床診断名3次医療機関)は無症候性キャリア(ASC):(41.0%:33.4%)、慢性肝炎(CH):(51.5%:63.1%)、肝硬変(LC):(7.0%:2.8%)、肝細胞癌(HCC):(0.0%:0.6%)で1次医療機関でインターフェロン著効例1例(0.4%)も認めた。ASCとLCが1次医療機関でCH

とHCCが2次、3次医療機関で比率が高かったが、どちらの医療機関でもCH>ASC>LC>HCCの順に頻度が高く、ほぼ同じ初診時診断名の比率であった(図1)。

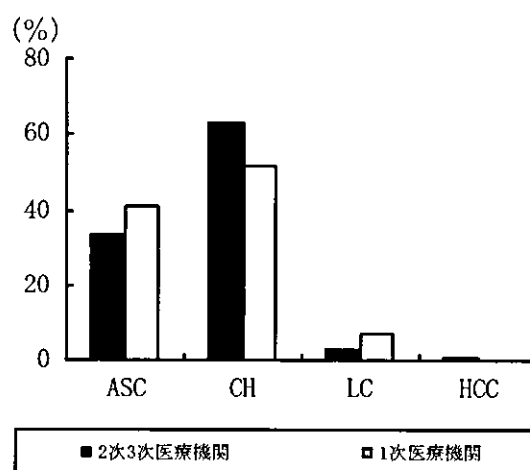


図1 初診時診断名

各年度毎(2001年まで、2002年度、2003年度、2004年度)の初診時診断名の比率の推移はASC:(23.1%:16.2%、47.1%:37.3%、46.7%:41.9%、52.9%:40.0%)(図2)、CH:(69.2%:81.1%、

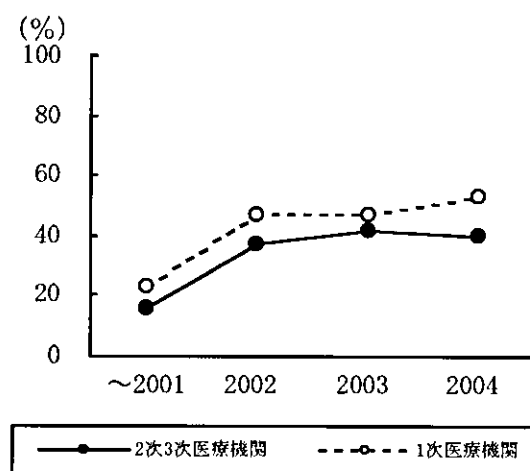


図2 ASC比率の推移

47.1%:58.8%、43.3%:54.7%、41.2%:56.0%)(図3)、LC:(7.7%:1.4%、

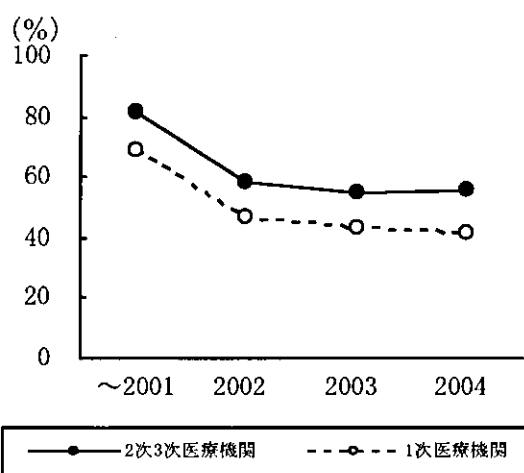


図3 CH比率の推移

5.9%:3.9%、8.3%:2.3%、5.9%:4.0%)、
HCC: (0.0%:1.4%、0.0%:0.0%、
0.0%:1.2%、0.0%:0.0%)であった。ASC
の比率が増加し、CHの比率が低下し
ている。LC、HCCでは大きな比率の変
動は認められなかった。

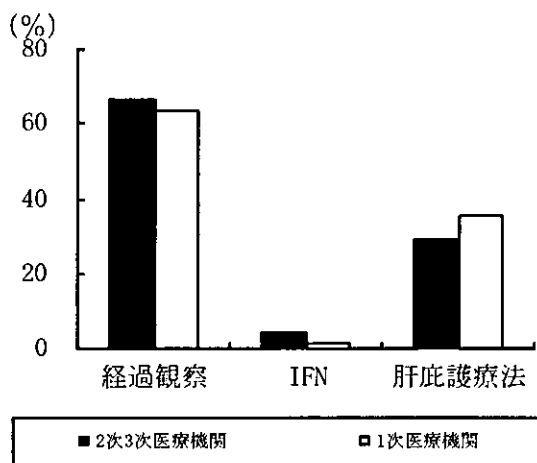


図4 初診時治療内容

治療内容は経過観察とインターフ
エロン(IFN)と肝庇護療法に分類して
検討した。治療内容の比率(1次医療
機関:2次、3次医療機関)は経過観
察:(63.6%:66.7%)、IFN:(1.1%:4.1%)、
肝庇護療法:(35.2%:29.3%)であり(図

4)、各年度毎(2001年まで、2002年
度、2003年度、2004年度)の推移は
経過観察:(60.0%:51.6%、71.2%:65.9%、
63.2%:69.6%、54.3%:79.2%)、IFN:
(4.0%:6.5%、0.0%:2.3%、1.8%:6.3%、
0.0%:0.0%)、肝庇護療法:
(36.0%:41.9%、28.8%:31.8%、35.1
:24.1%、45.7%:20.8%)であった。1次

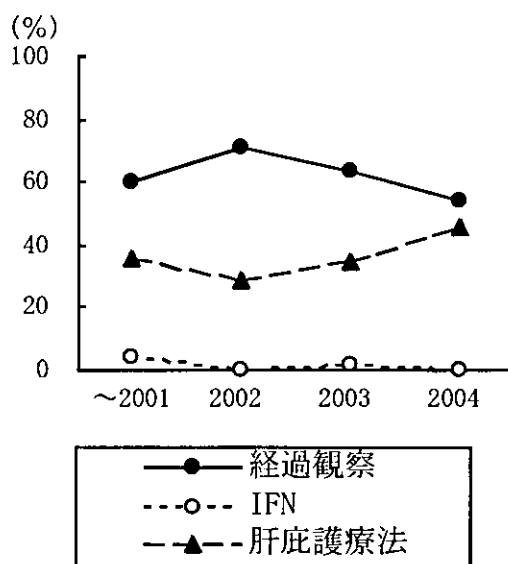


図5 治療比率(1次医療機関)

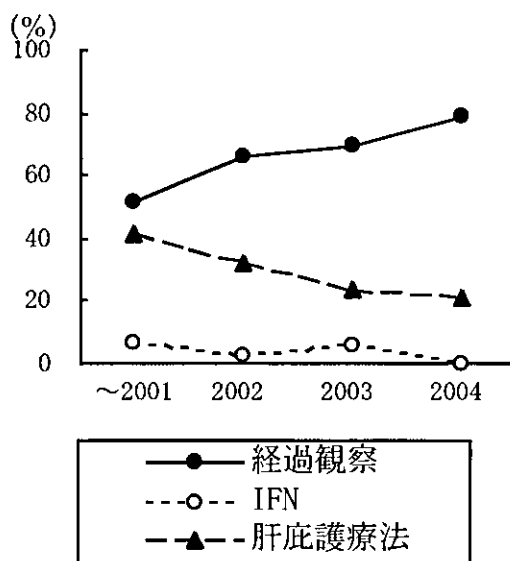


図6 治療比率(2次, 3次医療機関)

医療機関では経過観察の比率が減り、肝底護療法の比率が増加していた(図5)が2次、3次医療機関では経過観察の比率が増加して肝底護療法の比率が減少していた(図6)。IFN療法は1次医療機関、2次、3次医療機関ともに増加を認めず、0~6%と低率であった。

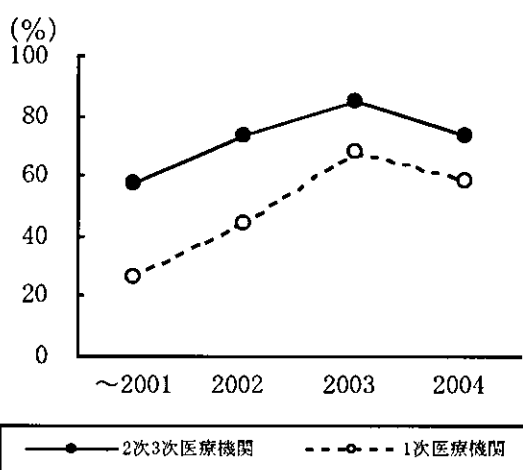


図7 HCV-RNA量

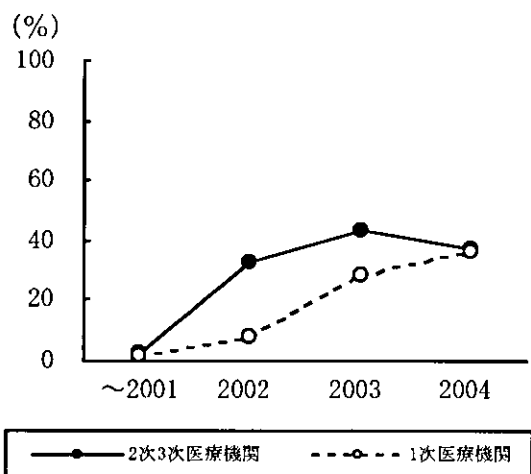


図8 HCV セログループ

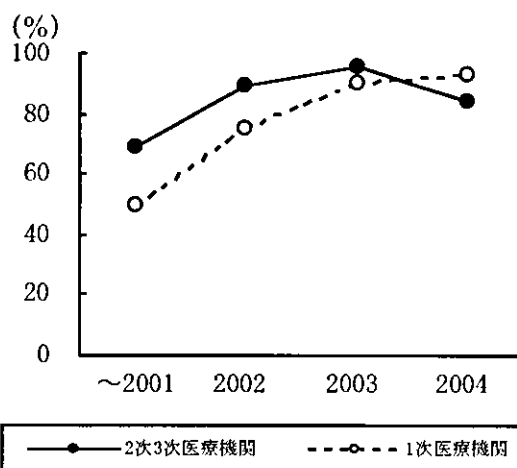


図9 肝機能(AST、ALT)

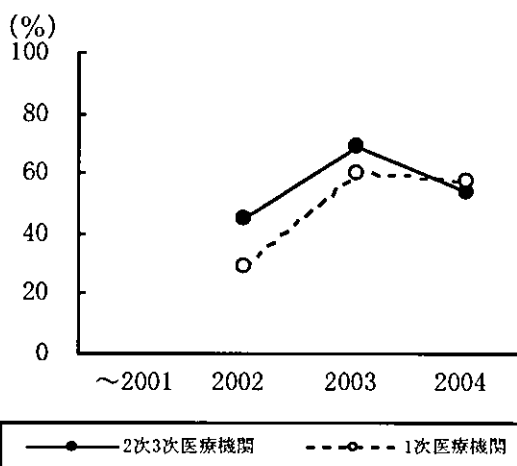


図10 腫瘍マーカー(AFP、PIVKA II)

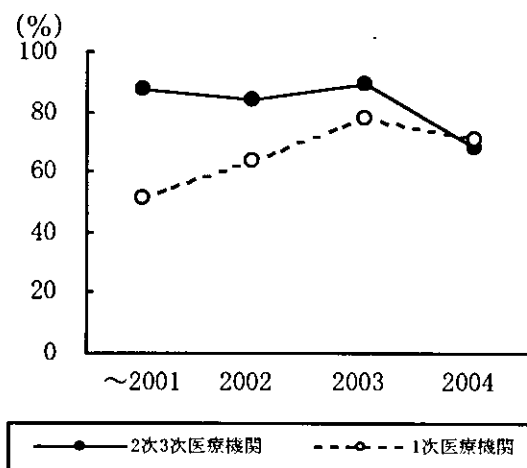


図11 画像診断(US、CT、MRI)

検査項目の検討ではHCV-RNA量、HCVセログループ、肝機能(AST、ALT)、腫瘍マーカー(AFP、PIVKA II)、画像診断(US、CT、MRI)について検討した。検査項目の各年度毎の実施率の推移は HCV-RNA 量 : (26.7%:57.7%、44.4%:73.9%、68.0%:84.8%、58.8%:73.1%) (図 7)、HCV セログループ : (1.7%:2.8%、8.3%:33.0%、28.2%:43.8%、55.6%:80.8%) (図 8)、肝機能(AST、ALT) : (50.0%:69.0%、75.0%:89.8%、90.3%:95.5%、92.9%:83.7%) (図 9)、腫瘍マーカー(AFP、PIVKA II) (未アンケート: 未アンケート、29.2%:45.5%、60.2%:68.8%、57.6%:53.8%) (図 10)、画像診断(US、CT、MRI) : (51.7%:87.3%、63.9%:84.1%、57.7%:89.3%、70.6%:68.3%) (図 11)であった。HCV キャリアの1次2、3次相互紹介率の各年度毎(2001年まで、2002年度、2003年度、2004年度)の推移は1.5%、3.4%、8.2%、2.7%と増加傾向を認めたが、まだ低値であった。

D. 考察

平成14年4月より始まった40歳以上の一般住民におけるC型肝炎の検診事業実施のために平成13年度以前の肝炎ウイルス検診(約19市町村で実施)の経験も踏まえてHCVキャリアの発見から医療機関でのフォローアップまでの体制(肝がんの発生予防

に資するC型肝炎検診の効率的な実施に関する研究 平成13年度～15年度 総合研究報告書 15～21頁)を構築し、運用してきた。平成16年度は肝炎ウイルス検診体制を運用して3年目となる。肝炎ウイルス検診で発見されたHCVキャリアの医療機関受診率は向上してきており、平成16年度は80%を越えるに至っている(葉書による受信状況調査より)。保健師や各自治体の担当者の取り組みによるHCVキャリアと通知を受けた肝炎ウイルス検診受診者の意識の向上によるものと考えられる。

一方、これらのHCVキャリアが医療機関を受診し、適切な治療の介入を受けることが必要である。この目的の為に全県の各医療機関が均一の治療体制が可能のように「C型肝炎ウイルスキャリア診療の手引き」を各医療機関に配付し、消化器あるいは肝臓病の専門内科医が常勤している県内17の医療機関を2次、3次医療機関、他の医療機関を1次医療機関として位置付け、画像診断やインターフェロン治療、肝癌治療など1次医療機関のみでは対応できない検査、治療については2、3次医療機関と病診連係をはかる体制を医療機関に通知した。今回の検討ではこれらの体制が適切に機能しているか否かを検討するために1次医療機関と2次、3

次医療機関に分けて追跡調査のアンケートを分析した。

初診時診断名においては ASC と LC が 1 次医療機関で CH と HCC が 2 次、3 次医療機関で比率が少々高い結果を得たが、どちらの医療機関でも CH>ASC>LC>HCC の順に頻度が高く、ほぼ同じ初診時診断名の比率であった。初診時診断名の年度別推移ではどちらの医療機関でも ASC が増加し、CH が減少していた。両医療機関にて HCV キャリアの病態には大きな差はなかった。

初診時の治療方針は両医療機関ともに経過観察、肝庇護療法、IFN の順で同じであった。治療対象である HCV キャリアの病態には大きな差がないため治療法の選択にも差がないと考えられるが、IFN の選択が 1~4%と低値であることは肝がん撲滅予防のためには不十分な治療状況と考えられる。さらに治療方針の年度別推移では 1 次医療機関で経過観察が減少し、肝庇護療法が増加している。対称的に 2 次、3 次医療機関で経過観察が増加し、肝庇護療法が減少している。CH が減少し、ASC が増加している初診時診断名の年次推移に 2 次、3 次医療機関の治療方針が反映されていると考えられるが、1 次医療機関が積極的に治療を開始している結果になっている。しかし、HCV キャリアの根本

的な治療である IFN が不足していることは明らかであり、特に 2 次、3 次医療機関での積極的な IFN 治療の適応が必要であると考えられる。

検診事業が 3 年目となってきてキャリアの発見と医療機関受診には効果が出てきているが、まだ根本的治療である IFN 治療には結びついていない。医療機関の HCV キャリアに対する治療体制の変化について検査実施率の年次推移で検討したところ HCV-RNA 量、HCV セログループ、AST、ALT、AFP、画像所見 (US or CT or MRI) のほとんどで 1 次医療機関より 2 次、3 次医療機関での実施率が高く、実施率は年を経る毎に上昇してきており (2004 年度は調査機関が 1 年未満のため実施率は低い結果となっている)、1 次医療機関、2 次、3 次医療機関での実施率の差も減少してきている。検査の実施率については「C 型肝炎ウイルスキャリア診療の手引き」を配付し、アンケート結果のフィードバックを行い、2 次、3 次医療機関には定期的に会議を行ってきたことが向上に寄与していると考えられる。しかし、セログループの検査は今だ 30% くらいと低く、全体に検査の実施率の向上は認められるものの、IFN 治療の検討に必要なセログループ検査が最も低いことは IFN 治療への意識がまだ不十分なことを示している。

また、1次医療機関と2次、3次医療機関間の相互紹介率も増えてはきているが、まだ不十分である。

検査の実施率の向上が今後の治療内容の改善、特にIFN治療の増加に繋がることが期待されるが、1次医療機関と2次、3次医療機関間の相互紹介率を向上させ、IFN治療実施率を向上させる具体的な対策が必要である。

E. 結論

HCVキャリアのフォローアップ体制は出来つつあり、検査実施率の向上は認められるが、1次医療機関と2次、3次医療機関の役割分担の明確化とそれに基づいた相互紹介、特にIFN療法の適切な増加に繋がる対策が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Epidemiological and clinical study of sporadic acute hepatitis E caused by indigenous strains of hepatitis E virus in Japan compared with acute hepatitis A
Sainokami S, Abe K, Kumagai I, Miyasaka A, Endo R, Takikawa Y, Suzuki K, Mizuo H, Sugai Y, Akahane Y, Koizumi Y, Yajima Y, Okamoto H. : J Gastroenterology 39(640-648) : 2004

2) 《ウイルス肝炎抗ウイルス療法》
B型肝炎重症化例の治療:阿部弘一、熊谷一郎、遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸: 臨床雑誌「内科」93(3) 471-476 2004

3) わが国におけるE型肝炎の実態とその対策:鈴木一幸、妻神重彦、遠藤龍人、阿部弘一、熊谷一郎、滝川康裕: Vita 21 (50-53) : 2004

4) 発症時薬剤性肝障害との鑑別が困難であったC型急性肝炎の1例:稲葉宏次、大内健、阿部弘一、滝川康裕、鈴木一幸: 臨床雑誌「内科」: 93 (993-996) : 2004

2. 学会発表

1) 阿部弘一、鈴木一幸、他: C型慢性肝炎に対するIFN α -2b+Ribavirin併用療法の投与量別治療効果の検討. 第40回日本肝臓学会総会、2004.6.3 (千葉)

2) 熊谷一郎、阿部弘一、他: HBs抗原が消失した慢性HBV感染におけるpre-S領域の経時的解析: 無性候性キャリア住民と慢性肝炎の比較検. 第40回日本肝臓学会総会、2004.6.3 (千葉)

3) 熊谷一郎、阿部弘一、鈴木一幸: 岩手県におけるE型急性肝炎の実態: その感染経路と重症化に關与する因

子の考察. 第 8 回日本肝臓学会大会、
2004. 10. 21 (福岡)

4) 阿部弘一、小山富子、鈴木一幸：
C型肝炎ウイルス検診により発見され
た HCV キャリアの実態と肝臓の頻
度—検診後の追跡調査による検討—。
第 8 回日本肝臓学会大会、2004. 10. 21
(福岡)

5) 宮坂昭生、阿部弘一、鈴木一幸：
B型非代償性肝硬変に対するラミブ
ジンの治療効果と限界. 第 8 回日本
肝臓学会大会、2004. 10. 21 (福岡)

6) 熊谷一郎、阿部弘一、鈴木一幸：C
型慢性肝炎例に対する各種抗ウイル
ス療法の評価. 第 35 回日本肝臓学会
東部会、2004. 12. 10 (東京)

7) 熊谷一郎、阿部弘一、他：B型重
症肝炎に対するラミブジン療法の意
義. 第 90 回日本消化器病学会総会、
2004. 4. 21 (仙台)

8) 宮坂昭生、阿部弘一、他：HCV 検診
における血清ヒアルロン酸測定の意
義. 第 90 回日本消化器病学会総会、
2004. 4. 21 (仙台)

9) 熊谷一郎、阿部弘一、鈴木一幸：
岩手県における E 型急性肝炎の実態：
その感染経路と重症化に関与する因
子の考察. 第 46 回日本消化病学会大
会、2004. 10. 22 (福岡)

10) 宮坂昭生、阿部弘一、鈴木一幸：
B型非代償性肝硬変に対するラミブ
ジンの治療効果と限界. 第 46 回日本

消化病学会大会、2004. 10. 22 (福岡)

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業)
 B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究
 研究報告書(16年度)

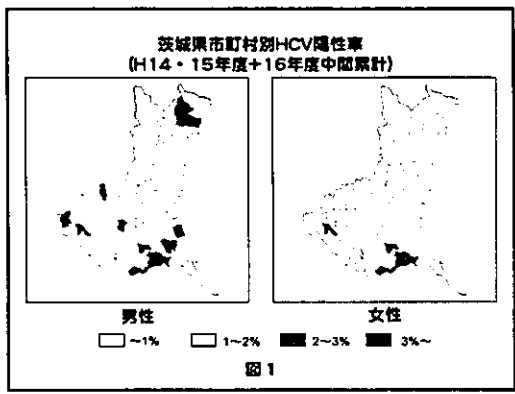
茨城県におけるHCV高浸透地域における肝癌制圧モデル事業
 - 肝癌標準化死亡比高率地域における肝癌対策事業の試み -

班友	松崎 靖司	筑波大学臨床医学系
研究協力者	宮崎 照雄	茨城県衛生研究所
	原 孝	茨城県衛生研究所
	永田 紀子	茨城県保健福祉部保健予防課
	土井 幹雄	茨城県衛生研究所

研究要旨: 肝癌標準化死亡比高率地域である肝癌制圧モデル自治体において、HCV キャリアを早期に発見してその実態を明らかにし、啓発活動、検診受信勧奨、住民サービスの推進事業を行い、また行政と医療機関との連携によるフォローアップ・ネットワーク体制の確立を図る。検診枠の拡大、受診率の向上・継続がみられ、C型肝炎患者の実態が明らかになった一方、さらなる患者の掘り起こしや健康管理、医療体制の構築の必要性が求められた。

A. 研究目的

茨城県には、肝癌標準化死亡比(1996-2000)が全国標準に比し有意に高い市町村が数カ所ある。また、平成14年度から開始された肝炎節目検診の成績から、HCV陽性率が3%をこえる地域が男女あわせ数カ所存在することが平成16年までに判明した(図1)。そのHCV高浸透地域が、肝癌の標準化死亡比の高い地域と一致することも明らかとなった。



本県においては、1962年から1968年にかけて猿島町・境町に多発した肝炎、いわゆる猿島肝炎にHCVが関与

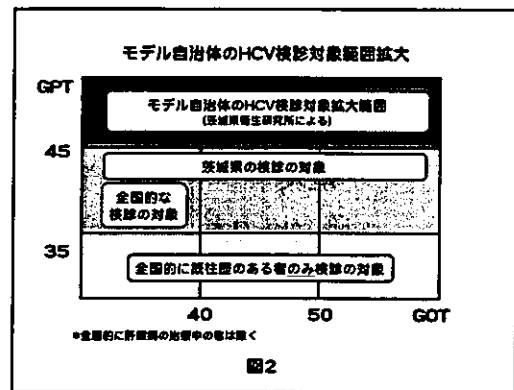
していたことが報告されている。現在でも、その西南地区（猿島地区）においてHCVキャリアが多い。これまでの肝炎検診の結果、さらに、東南地区である稲敷郡を中心とした市町村にHCVキャリアが多いことが明らかとなった。稲敷地区が過去に全く放置された地区であることより、平成14年度よりこの地域に含まれる1自治体を慢性C型肝炎・肝硬変・肝癌征圧モデル自治体とし、肝癌征圧事業を行っている。そこで本年は、肝癌予備群であるHCVキャリアを早期に発見してその実態を明らかにし、また医療機関、行政との連携によるフォローアップ・ネットワーク体制の確立を図り、肝硬変や肝がん等による死亡者を減少させ、さらに情報発信、住民サービスの推進を目的とする。

B. 研究方法

1) C型肝炎に関する正しい知識の普及啓発：モデル自治体の住民に対して肝臓病に関するリーフレットの配布を行い、C型肝炎に関する正しい知識の普及啓発し、肝炎ウイルス検診の受診率の向上を図る。また、肝臓病患者やその家族を対象に、肝臓病教室を開催し、肝臓病専門医による健康教育並びに健康相談や栄養士による栄養指導等を行う。

2) HCVキャリアの実態の把握：4月、5月に実施する老人保健法基本健康診査に併せて、C型肝炎ウイルス節目検査を行う。11月には、節目検診のもれ者および、基本検診にて肝機能異常が明らかとなった者、さらに肝炎ウイルス検診希望者を対象に節目外検診を行う。

茨城県では、肝炎検診の受診拡大を図っており、GPT値36～45IUまで拡大している。さらに、モデル事業自治体では、茨城県衛生研究所による検査実施によってGPT値46IU以上まで受診対象者の範囲拡大を行う（図2）。



3) フォローアップの実施：本年度発見されたキャリアに対して、保健師による訪問指導を実施し、慢性肝疾患について理解を深めさせるとともに、医療機関の協力を得て精密検査受診連絡票を交付し、精密検査の受診または継続的な受診を勧奨し、その受診状況を調査する。また、すでに発見されたキャリアに対しても、訪問指導により受診の継続を確認するとともに、継続的な受診を指導する。また、キャリアの受診した医療機関の協力と本人の同意を得て、診断の把握も同時に行う。

さらに、慢性肝疾患患者のフォローアップに活用するために、地域の中核病院の協力を得て、慢性肝疾患の治療脱落例について、調査検討する。

（倫理面への配慮）

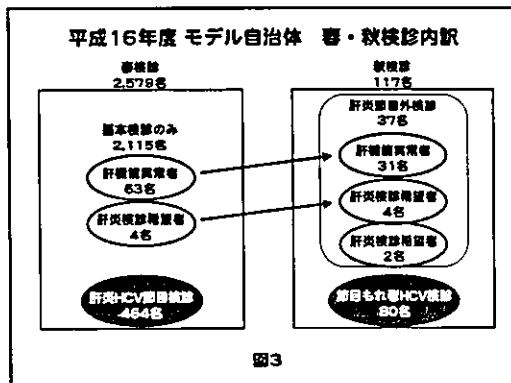
住民検診の肝炎ウイルス検査結果通知は、陰性者は通知のみ、陽性者は

肝炎連絡票により本人のみへ通知。匿名化により、実態把握を自治体で行い、個人情報保護される。

C. 研究結果

1) C型肝炎に関する正しい知識の普及啓発：肝炎検診に先立って、平成16年度肝炎節目検診対象者1,803名に対して、リーフレットの配布を行った。また、節目外検診日に併せて肝臓病教室を開催し、今年度は、4人の肝臓病専門医が参加した。内容は、専門医の健康教育講演による集団指導、専門医との直接面談方式による個別指導、栄養士による食事指導ならびにDVD「肝臓病」の放映を行った。

2) HCV キャリアの実態の把握：平成16年度におけるモデル自治体の検診受診者は、4月、5月に実施した春の検診では2,579名が受診し、基本検診のみの受診者が2,115名、C型肝炎ウイルス節目検査受診者が464名であった。11月に実施した秋の検診では117名が受診し、春の節目検査のもれ者の受診者が80名で、肝機能異常者および検診希望者を含む節目外検査受診者が37名であった(図3)。



今年度の節目検査対象者は1,803名で、受診率30.7%であり、うち陽性者が11名であった。また、節目外検診は対象者が68名で、受診率45.6%であ

り、うち陽性者は2名であった。茨城県およびモデル自治体のみの節目外検診範囲拡大により、15名の受診が追加され、うち2名が陽性者であった。

3) フォローアップの実施：本年度発見されたキャリア13名の精密検査受診状況を把握した。キャリアに対しては、保健師が訪問し、精密検査連絡票を交付し精密検査の受診を指導したが、そのうち医療機関の精密検査を受診した者は10名(76.9%)であった。また、平成14・15年度に発見されたキャリアの各年度の受診状況は、表1に示す。平成14年度に発見されたキャリアの医療機関への受診状況は、2年後も91.7%(11/12)の者が継続的に受診していることがわかった。未受診・母数減少の理由は、自覚症状がない、HCVキャリアと診断されなかった、問題なしと判断された、転居、治療終了などであった。

表1 モデル自治体14～16年度精密検査受診状況

	14年度～	15年度～	16年度～	累計
前年度発見者	100% (12/12例)	93.1% (27/29例)	76.9% (10/13例)	91.8% (45/49例)
1年後受診率	91.7% (11/12例)	95.8% (23/24例)	-	92.7% (38/41例)
2年後受診率	83.3% (10/12例)	-	-	83.3% (10/12例)

受診減少理由：自覚症状がない、HCV+判定として診断されなかった、問題なしと判断された、転居、治療終了、など

診断結果調査の結果、平成14年度に発見されたキャリアは、無症候性キャリア7名(58.3%)、慢性肝炎5名(41.7%)で、平成15年度は、無症候性キャリア8名(29.6%)、慢性肝炎11名(40.8%)、肝硬変2名(7.4%)、未確定6名(22.2%)であった。

さらに、モデル自治体と近接する地域中核病院の協力を得て、1997年の1

月から2月までに診療した579症例のデータを元に、C型肝炎患者の診療の実態について調査した(表2)。5年後の治療脱落率は、無症候性キャリア45%、慢性肝炎25%、肝硬変25%であった。また、579症例のうち、2004年度の同時期に肝病態の推移をみる事ができたのは170症例であった。7年後には無症候性キャリアの14%(1/7例)、慢性肝炎の9%(11/127例)に肝癌の合併がみられた。

表2 1997年と2004年の時点での臨床診断の推移 (170例)

1997年	2004年	改善	不変	悪化	
無症候性キャリア (7例)		0	1 (14.3%)	6 (85.7%)	1 (14.3%) 肝癌
慢性肝炎 (127例)		1 (0.8%)	89 (70.1%)	37 (29.1%)	11 (8.7%) 肝癌
肝硬変 (32例)		7 (21.9%)	19 (59.3%)	6 (18.8%)	6 (18.8%) 肝癌
肝癌 (4例)		4 (100%)	0	0	
合計 170例		12 (7.1%)	109 (64.1%)	49 (28.8%)	18 (10.6%) 肝癌

D. 考察

肝癌における標準化死亡比が全国標準に比べ有意に高いと判断された肝癌征圧モデル自治体において、平成14年度から行っているHCV肝炎検診の累計では、節目検診2.1%、節目外検診9.6%と高いキャリア率を示している。また、モデル地域における肝炎検診受診対象者拡大により本年度は、キャリアの15%(2/13例)を発見でき、受診拡大の意義が認められた。しかしながら、肝機能要医療者の半数は、節目外検診もしくは医療機関を受診しておらず、また、節目検診の受診率は、30.2%とまだ数多くのキャリア、すなわち肝癌予備群が存在すると推

測され、今後、肝炎検診受診率向上のため、キャリアの掘り起こしや知識の普及活動、繰り返し訪問活動を行うなど、さらなる積極的な対策が必要であると思われる。

フォローアップの実施により、発見されたHCVキャリアの受診状況はこれまでのところ極めて良好であるが、今後、継続受診率の低下を阻止するための対策が必要である。患者、キャリア等の教育を含め、地域ぐるみの健康管理及び治療体制の構築が重要である。

E. 結論

モデル自治体において、行政と医療機関とのフォローアップ連携体制の重要性が確認された。また、啓発活動や受診枠拡大などによる受診率の向上や継続受診の維持への効果が見られた。それと共に、さらなるキャリアの掘り起こしや患者の健康管理、治療体制の必要性も明らかである。

本県では、本モデル自治体以外でも肝癌標準化死亡比やC型肝炎陽性率が全国平均に比し高い自治体が多くあり、今後は、モデル事業成果を各自治体へ普及し、本県の肝癌や肝硬変による死亡率減少を図りたい。

(なお、本事業は茨城県特対事業との共同作業である。)

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikegami T, Matsuzaki Y, Fukushima S, Shoda J, Olivier J Luc, Bouscarel B, Tanaaka N. Suppressive Effect of

- Ursodeoxycholic Acid on Pro-Inflammatory Cytokine-Induced Type IIA Phospholipase A₂ Expression in HepG2 cells. *Hepatology*, 2005 (in press).
2. Miyazaki T, Karube M, Matsuzaki Y, Ikegami T, Doy M, Tanaka N, Bouscarel B. Taurine inhibits oxidative damage and prevents fibrosis in carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *J Hepatology*, 2005 (in press).
 3. Jiang Y, Miyazaki T, Honda, Hirashima T, Yoshida S, Tanaka T, Matsuzaki Y. Apoptosis and inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathways in the anti-proliferative actions of dehydroepiandrosterone. *J Gastroenterol*. 2005 (in press).
 4. Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, Shoda J, Hata M, Abei M, Igaki H, Tanaka N, Akine Y: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin. Cancer Res*. 2005 (in press).
 5. Matsuzaki Y, Honda A: Dehydroepiandrosterone and its derivatives: potentially novel anti-proliferative and chemopreventive agents. *Curr. Pharm. Des*. 2005 (in press).
 6. Seo E, Abei M, Wakayama M, Fukuda K, Ugai H, Murata T, Todoroki T, Matsuzaki Y, Tanaka N, Hamada H, Yokoyama K. Effective gene therapy of biliary tract cancer by a conditionally replicative adenovirus expressing Uracil phosphoribosyl-transferase (UPRT): significance of timing of 5-fluorouracil administration. *Cancer Res*. 2005 (in press).
 7. Niizawa G, Ikegami T, Matsuzaki Y, Saida Y, Thono E, Kurosawa T, Saito Y, Chiba T, Kita Y, Tokuyue K, Akine Y, Tanaka N: Monitoring of hepatocellular carcinoma following proton radiotherapy with contrast enhanced color Doppler ultrasonography. *J. Gastroenterol*. 2005 (in press).
 8. Matsuzaki Y: Alcohol abuse and Occult HBV – a risk factor for hepatocellular carcinoma (Editorial). *Hepatol. Res*. 2005 (in press).
 9. Honda A, Salen G, Matsuzaki Y, Batta AK, Xu G, Hirayama T, Tint GS, Doy M, Shefer S. Disrupted coordinate regulation of farnesoid X receptor (FXR) target genes in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *J. Lipid Res*. 2005 [Epub ahead of print].
 10. Matsuzaki Y, Yoshida S, Honda A, Miyazaki T, Tanaka N, Takagiwa A, Fujimoto Y, Miyazaki H: Simultaneous determination of dehydroepiandrosterone and its 7-oxygenated metabolites in human serum by high-resolution gas chromatography-mass spectrometry. *Steroids*. 69: 817-824, 2004.
 11. Miyazaki T, Matsuzaki Y, Ikegami T, Miyakawa S, Doy, M, Tanaka N, Bouscarel. B: Optimal and effective oral dose of taurine to prolong exercise performance in rat. *Amino Acids*. 27: 291-298, 2004.
 12. Fahey JW, Munoz A, Matsuzaki Y, Suzuki H, Talalay P, Tauchi M, Zhang