

鈴木理恵 小山倫浩 一瀬豊日 落合秀夫 尾崎真一 八嶋康典 櫻田尚樹 小川真規 山口哲右 木長健 川本俊弘	事業所におけるウイルス性 肝炎対策－産業医と労働 者の意識調査－	産業衛生学雑誌	46 (6)	235	2004
奈良井理恵 小山倫浩 一瀬豊日 尾崎真一 八嶋康典 小川真規 山口哲右 木長健 村上朋絵 川本俊弘	ウイルス肝炎の感染リス クが高い職場に関する調 査	日本衛生学雑誌	60 (2)	296	2005
奈良井理恵 小山倫浩 一瀬豊日 落合秀夫 尾崎真一 八嶋康典 小川真規 木長健 村上朋絵 山口哲右 川本俊弘	職場におけるウイルス性 肝炎の健康管理【第1報】 感染者の発見経緯から	産業衛生学雑誌	47 (臨時)	(印刷中)	2005
木長健 小山倫浩 一瀬豊日 落合秀夫 小川真規 奈良井理恵 村上朋絵 山口哲右 岡林賢 川本俊弘	職場におけるウイルス性 肝炎の健康管理【第2報】 有害業務について	産業衛生学雑誌	47 (臨時)	(印刷中)	2005
小川真規 奈良井理恵 小山倫浩 一瀬豊日 落合秀夫 尾崎真一 八嶋康典 木長健 村上朋絵 山口哲右 鎗田圭一郎 川本俊弘	職場におけるウイルス性 肝炎の健康管理【第3報】 増悪因子に関する検討	産業衛生学雑誌	47 (臨時)	(印刷中)	2005

村上朋絵 奈良井理恵 小山倫浩 藤野昭宏 堀江正知 竹田透 鎗田圭一郎 一瀬豊日 落合秀夫 尾崎真一 八嶋康典 小川真規 木長健 山口哲右 川本俊弘	職場におけるウイルス性 肝炎の健康管理【第4報】 健康管理の提言	産業衛生学雑誌	47 (臨時)	(印刷中)	2005
八嶋康典 瀬戸篤 森朋子 森田哲也 馬場郁子 奈良井理恵 高橋法人 小山倫浩 尾崎真一 藤野昭宏 川本俊弘	職場における肝炎労働者 の肝機能値の検討	産業衛生学雑誌	47 (臨時)	(印刷中)	2005

Masahiro Munaka · Kiyotaka Kohshi  
Toshihiro Kawamoto · Shin Takasawa · Naoki Nagata  
Hideaki Itoh · Susumu Oda · Takahiko Katoh

## Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma

Received: 24 December 2002 / Accepted: 18 March 2003 / Published online: 21 May 2003  
© Springer-Verlag 2003

**Abstract** The effect of genetic polymorphisms for glutathione S-transferase (*GST*) *M1*, *GSTT1*, *GSTP1-1* (*GSTP1*), cytochrome P450 2E1 (*CYP2E1*) and aldehyde dehydrogenase 2 (*ALDH2*) on the risk of hepatocellular carcinoma (HCC) was observed in 78 Japanese patients with HCC and 138 non-cancer hospital controls. We found a positive association between cumulative amounts of alcohol consumption ( $\geq 600,000$  ml in a lifetime) and the risk of HCC (OR = 4.52, 95% CI 2.39–8.55). However, cigarette smoking was not significantly related to the risk of HCC (OR = 1.23, 95% CI 0.57–2.68). The allelic frequencies of *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP2E1* and *ALDH2* of HCC patients were not significantly different from those of controls when odds ratios were only

adjusted for age and gender except for any 2 alleles *ALDH2* in drinkers (OR = 2.53, 95% CI 1.21–5.31). However, the frequency of any C2 alleles of *CYP2E1* and any 2 alleles of *ALDH2* were significantly higher than those of controls (OR = 5.77, 95% CI 1.24–27.3; OR = 9.77, 95% CI 1.63–58.60) when covariates including viremia were selected by using stepwise logistic regression analysis. We conclude that habitual alcohol drinking is likely to lead to an increased risk of HCC, and any C2 alleles of *CYP2E1* as well as any two alleles of *ALDH2* were also associated with an increased risk of HCC.

**Keywords** Genetic polymorphism · *GSTM1* · *CYP2E1* · *ALDH2* · Hepatocellular carcinoma

M. Munaka  
Nissan Motor Health Insurance Society,  
Nissan Motor Car Co. Ltd.,  
Kyushu Plant, Fukuoka, Japan

K. Kohshi  
Department of Neurosurgery, School of Medicine,  
University Hospital, Kitakyushu, Japan

K. Kohshi  
Division of Hyperbaric Medicine, School of Medicine,  
University of Occupational and Environmental Health,  
Kitakyushu, Japan

T. Kawamoto  
Department of Environmental Health, School of Medicine,  
University of Occupational and Environmental Health,  
Kitakyushu, Japan

S. Takasawa · N. Nagata · H. Itoh  
Department of First Surgery, School of Medicine,  
University of Occupational and Environmental Health,  
Kitakyushu, Japan

S. Oda  
Division of Health Care and Promotion Occupational  
Health Training Center, University of Occupational  
and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

T. Katoh (✉)  
Department of Public Health, Miyazaki Medical College,  
5200 Kihara, Kiyotake, 889-1692, Miyazaki, Japan  
E-mail: katoht@post.miyazaki-med.ac.jp  
Fax: +81-985-856258

### Introduction

Primary liver cancer usually complicates several chronic liver diseases, mainly those induced by hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) (Ruiz et al. 1992; Tsukuma et al. 1994). Especially, HBV and HCV prevalence were found to be associated with 95% of hepatocellular carcinoma (HCC) patients in Japan (The Liver Cancer Study Group of Japan 2000). The proportions of HBV and HCV were 16.5% and 74.8%, respectively. Not only HCC an inevitable consequence of chronic HBV or HCV infection, but also other HCC risk factors, such as tobacco smoking, alcohol drinking and aflatoxin exposure (Ross et al. 1992), are related to susceptibility to HCC. Epidemiological studies have shown a possible correlation between ethanol abuse and the development of HCC (Chen et al. 1991; Mohamed et al. 1992). Otherwise, the possibilities of a relationship between tobacco smoking and the occurrence of HCC are controversial (Trichopoulos et al. 1987; Tsukuma et al. 1993; Kuper et al. 2000; Tanaka et al. 1992; Hadziyannis et al. 1995).

Many chemical carcinogens are also metabolically converted into active forms that have harmful effects on the liver. The metabolizing enzymes, including

glutathione S-transferases (GSTs), cytochrome P-450s (CYPs) and aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2), play an important role in the detoxification or activation of carcinogens. This metabolic activation depends on genetic variations, which may be responsible for individual differences. *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* may play a part in the activation and detoxification of procarcinogens in tobacco smoke (Gueengerich 1991; Mannervik and Danielson 1988). Individual variations in enzyme activities have been demonstrated for several GSTs. Some of these variations are genetically linked and may affect individual cancer risk.

When drinking alcohol, some of the proposed mechanisms for ethanol-related carcinogenesis are closely linked to the action of acetaldehyde. Approximately half of the Japanese population lacks ALDH2 activity because of a structural point mutation in the *ALDH2* gene. This genetic polymorphism, which is seen in Asians, including Japanese, but not in Caucasians, results in catalytic deficiency of aldehyde metabolism (Harada and Zhang 1993). Besides ALDH2, the ethanol inducible CYP2E1 catalyses the oxidation of ethanol itself. In addition, CYP2E1 is of critical importance in the metabolic activation of many carcinogens, including N-nitrosamines, benzene and aniline, that are present in tobacco smoke. Therefore, previous reports have shown that *CYP2E1* might modulate the risk of HCC (Ladero et al. 1996).

In this study, we have made the hypothesis that alcohol abuse and/or tobacco smoking is a risk factor for the development of HCC, and we have examined the effects of the GSTs (*M1*, *T1*, *P1-I*), *CYP2E1* and *ALDH2* polymorphism on the susceptibility of HCC among Japanese people in relation to their smoking or alcohol-drinking status.

## Materials and methods

### Subjects

A total of 78 HCC patients seen in the University of Occupational and Environmental Health (UOEH) Hospital in Japan from June 1997 to April 1998 were enrolled in the present study. Acid-citrate-dextrose-anti-coagulated blood was drawn from 78 patients with HCC and from 138 hospital controls with no evidence of cancer in any organ. Cases and controls were unmatched. The demographic data of both case and control groups are shown in Table 1. All study subjects completed a questionnaire administered by a trained interviewer, covering medical, residential, occupational and smoking and drinking history. The lifetime amount of cigarette smoking was quantified by the Brinkman-Coates index, which is the product of the daily number of cigarettes smoked and years of smoking. The cumulative amount of ethanol consumption was quantified by drink-years, which was calculated by multiplying the volume of ethanol a year by the number of drinking-years. None of the subjects had had any exposure to carcinogens, heavy metals or radiation in their occupational history.

This study was approved by the ethics committee of medical care and research of the University of Occupational and Environmental Health (UOEH) under the guidelines of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan.

**Table 1** Distribution of demographic variables for cases and controls

Variables		Cases	Controls
Gender	Males (%)	61 (78.2%)	94 (68.1%)
	Females (%)	17 (21.8%)	44 (31.9%)
Age	Mean age ( $\pm$ SD)	66.1 $\pm$ 7.7	67.2 $\pm$ 10.5
	Range	47-84	34-92
Smoking status	Non smokers (%)	20 (25.6%)	50 (36.2%)
	Smokers (%)	58 (74.4%)	88 (63.8%)
Drinking status	Non drinkers (%)	25 (32.1%)	56 (40.6%)
	Drinkers (%)	53 (67.9%)	82 (59.4%)
Viremias	Non viremias (%)	2 (2.6%)	127 (92.0%)
	HBV (%)	14 (17.9%)	1 (0.7%)
	HCV (%)	54 (69.2%)	10 (7.3%)
	HBV + HCV (%)	8 (10.3%)	0 (0%)

### Genotyping

Genomic DNA was isolated from peripheral leukocytes by proteinase K digestion and phenol/chloroform extraction and ethanol precipitation. A multiplex polymerase chain reaction (PCR) method was used to detect the presence or absence of *GSTM1* and *GSTT1* (Katoh et al. 1996). The genotype of *GSTP1* (A to G substitution at nucleotide 313) was determined by PCR/RFLP according to Watson et al. (1998). The genetic polymorphism in the 5'-flanking region of *CYP2E1* was determined by PCR amplification followed by digestion with *RsaI*, using the method described previously (Adami et al. 1992). The dominant allele (*c1*) was sensitive to *RsaI* digestion and the *c2* allele was resistant to *RsaI* digestion. The genotypes of *ALDH2* were identified as the homozygous genotype of a normal *ALDH2* (1/1), the homozygous genotype of an inactive *ALDH2* (2/2) and the heterozygous genotype of normal and inactive *ALDH2* (1/2) by the method of Harada and Zhang (1993).

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed by comparing each gene polymorphism of five metabolic enzymes in HCC patients with the hospital controls. Odds ratios and 95% confidence intervals were adjusted for age and gender by multiple logistic regression analysis with the SPSS for Windows Medical Pack (SPSS Inc., Chicago). Needing to combine heterozygous genotypes (*GSTM1/T1/P1*, *CYP2E1/ALDH2*) to examine the interaction between environmental and genetic factors as well as smoking or drinking status, we carried out stratification analysis of HCC risk associated with genotypes.

## Results

Table 2 demonstrates the risk of HCC by drinking, smoking habits and viremias. The age- and gender-adjusted OR of heavy drinkers, who consumed alcohol above a threshold of 600,000 ml during their lifetime, was significantly higher (OR = 5.19, 95% CI 2.53-10.64) than in non-drinkers and light drinkers who consumed alcohol under 600,000 ml during their lifetime. On the other hand, there was no tendency of increased risk in the smoker strata (OR = 1.23, 95% CI 0.57-2.68). We also confirmed a strong association between viremia and HCC (OR = 805.17, 95% CI 134.37-4,824.52).

**Table 2** Odds ratio of hepatocellular carcinoma by drinking, smoking and viremias

		Odds ratio (95% CI)
Drinking status	Non drinkers	1
	Drinkers	1.45 (0.81–2.60)
Alcohol consumption	1– < 200,000 ml	0.31 (0.15–0.62)
	≤ 200,000– < 600,000 ml	0.79 (0.40–1.57)
	≥ 600,000 ml	4.52 (2.39–8.55)
Smoking status	Non smokers	1
	Smokers	1.23 (0.56–2.67)
Smoking exposure (Blinkman-Coates index)	0– < 400	1.14 (0.58–2.25)
	400 ≤ – < 800	1.09 (0.56–2.14)
	≥ 800	1.09 (0.56–2.15)
Viremias	Non viremias	1
	HBV or HCV	438.72 (94.69–2,032.61)

Odds ratios were adjusted for age and gender

**Table 3** Relationship between *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP2E1* and *ALDH2* genotypes and HCC

		Controls (n = 138) % (n)	Cases (n = 78) % (n)	Odds ratio (95% CI)
<i>GSTM1</i>	Positive genotype	50.7% (70)	61.5% (48) <sup>a</sup>	1
	Null genotype	49.3% (68)	38.5% (29) <sup>a</sup>	0.59 (0.33–1.05)
<i>GSTT1</i>	Positive genotype	52.2% (72)	48.7% (38) <sup>a</sup>	1
	Null genotype	47.8% (66)	51.3% (39) <sup>a</sup>	0.97 (0.57–1.76)
<i>GSTP1</i>	A/A	66.7% (92)	76.9% (60)	1
	Any G	33.3% (46)	23.1% (18)	0.66 (0.35–1.27)
<i>CYP2E1</i>	C1/C1 homozygote	64.5% (89)	57.7% (45) <sup>a</sup>	1
	Any C2	35.5% (49)	42.3% (32) <sup>a</sup>	1.22 (0.68–2.17)
<i>ALDH2</i>	I/I homozygote	55.1% (76)	43.6% (34)	1
	Any 2 allele	44.9% (62)	56.4% (44)	1.54 (0.87–2.71)

Odds ratio of *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP2E1* and *ALDH2* were adjusted for age and gender.

<sup>a</sup>The total number is different from the total of cases (n = 78) because it was impossible to obtain PCR products for some patients

**Table 4** Odds ratio for the genotypes related to HCC by drinking or smoking status

	Non smokers	Smokers
	OR (95%CI)	OR (95%CI)
<i>GSTM1</i> null type vs. positive type	0.48 (0.16–1.48)	0.59 (0.29–1.22)
<i>GSTT1</i> null type vs. positive type	1.19 (0.41–3.47)	0.93 (0.47–1.87)
<i>GSTP1</i> A/A genotype vs. any G allele	0.50 (0.15–1.69)	0.73 (0.33–1.59)
<i>CYP2E1</i> C1/C1 genotype vs. any C2 allele	0.89 (0.30–2.61)	1.33 (0.65–2.73)
	Non drinkers	Drinkers
	OR (95%CI)	OR (95%CI)
<i>CYP2E1</i> C1/C1 genotype vs. any C2 allele	2.10 (0.79–5.64)	0.85 (0.40–1.81)
<i>ALDH2</i> any 2 allele vs. I/I genotype	0.75 (0.24–2.34)	2.53 (1.21–5.31)

ORs were adjusted for age and gender

The age- and gender-adjusted frequencies of *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP2E1* and *ALDH2* genotypes associated with HCC are shown in Table 3. There was no significant difference between controls and HCC in terms of frequency distribution of their genes. To evaluate the interaction between the genotypes, we analyzed the combination of the genes. No significant association was observed for any interaction of genes (data not shown).

Furthermore, we calculated the OR for data that was classified by smoking or drinking to evaluate the effect of the gene in combination with smoking or drinking. The summarized data and the ORs are shown in Table 4, together with the 95% confidence interval. The frequency of any 2 allele of *ALDH2* had a significant correlation with increased risk of HCC among alcohol drinkers (OR = 2.53, 95% CI 1.21–5.31). However, other genotype distributions of HCC were not significantly different from those of the controls (data not shown).

**Table 5** Logistic regression analysis output

Factor	Odds ratio	95% confidence interval
<i>CYP2E1</i> C1/C1 genotype vs. any C2 allele	5.77	1.24–27.39
<i>ALDH2</i> any 2 allele vs. I/I genotype	9.77	1.63–58.60

Covariates were selected by using stepwise logistic regression; variable available for selection include age, gender, drinking status, smoking status, viremia, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP2E1* and *ALDH2* genotypes. ORs were adjusted for age, gender, drinking status and viremia

Finally, we had a multivariate analysis including viremias; variables available for selection include age, gender, drinking status, smoking status, viremia and each genotype of five enzymes (Table 5). The frequencies of C2 alleles of *CYP2E1* (OR = 5.77, 95% CI 1.24–27.39) and 2 alleles of *ALDH2* (OR = 9.77, 95% CI

1.63–58.60) were significantly higher than those of controls (Table 5).

## Discussion

We have observed the correlation between habitual alcohol drinking and the risk of HCC for many years. Our results showed that there was a significant association between heavy alcohol drinking, which is over 600,000 ml in a lifetime, and an increase in the risk of HCC: the OR for alcohol drinkers was 4.52 (95% CI 2.39–8.55) in our HCC patients (Table 2). This relationship is in agreement with most of the many previous reports on this topic (Mohamed et al. 1992; Kuper et al. 2000). This seems to be a valid finding because alcohol has been assumed to be a promoter or growth enhancer of HCC (Adami et al. 1992).

We also examined the association between tobacco smoking and the risk of HCC. Some risk excess was observed among tobacco smokers (OR = 1.23, 95% CI 0.57–2.68) compared with non-smokers, but it was not significant.

Otherwise, the data on smoking and risk of HCC are contradictory (Trichopoulos et al. 1987; Tsukuma et al. 1993; Kuper et al. 2000; Tanaka et al. 1992; Hadziyannis et al. 1995). Our data revealed that there was likely to be no positive relationship between tobacco smoking and HCC. If tobacco smoking is one of the causes of HCC, this discrepancy could be due to some biases. The first one was that the smoking histories were excessively error prone. The second was that it was impossible to distinguish between two kinds of non-smoker. One of them had never smoked in their life, and another had quit smoking, but had a past history of smoking. The last was that the alcohol habit confounded it in the present study. We need a further examination without biases such as smoking history, alcohol and viremia.

We present data on the frequency of the *ALDH2* genotype in HCC. A significant relationship between the occurrence of certain cancers and the *ALDH2* polymorphism has been reported, particularly in alcoholics (Hori et al. 1997). Other reports also indicated that the differences of *ALDH2* genotypes has no association with HCC development (Takeshita et al. 2000). However, in a multivariate analysis including the viral factor, the frequency of any 2 allele of *ALDH2* was significantly different from controls (OR = 9.77, 95% CI 1.63–58.60). Moreover, we found evidence of a significant effect of drinking depending on the difference of the genetic polymorphism of *ALDH2*. Statistically, there was an association between any 2 allele of *ALDH2* and HCC patients in habitual drinkers (OR = 2.53, 95% CI 1.12–5.31). It is likely that alcoholic liver diseases with the *ALDH2* heterozygote (1/2) are more severe than those with the *ALDH2* homozygote (1/1) (Enomoto et al. 1991), since those with the *ALDH2* heterozygote (1/2) would have higher internal exposure to acetaldehyde after drinking alcohol (Takeshita et al. 1997).

Ohhira et al. (1996) studied primary hepatocellular carcinoma associated with alcoholic liver disease without hepatitis virus infection. In the analysis of genetic polymorphism of *ALDH2*, all of the subjects had the *ALDH2* homozygote (1/1 or 2/2). Otherwise, Shibata et al. (1998) showed that ORs resulting from the *ALDH2* homozygote and some accumulated amount of alcohol intake by age 40 based on community controls were statistically significant in HCC. Although it is inconsistent which is a risk factor, the homozygote or heterozygote gene, these results might imply that individual differences of *ALDH2* genotypes change the risk of HCC by alcohol consumption.

A multivariate analysis showed that an increase of risk for HCC also was found to a significant degree in the difference of *CYP2E1* genotypes (OR = 5.77, 95% CI 1.24–27.39). The rate of *CYP2E1* activity increases in the liver after alcohol induction. This means that the *c2* *CYP2E1* gene increases in habitual drinkers, especially those with chronic liver disease (Ladero et al. 1996; Tsutsumi et al. 1994a, 1994b). As a result, the activation of carcinogens increases in the liver. It is possible that the *CYP2E1* activity in the human liver is associated with the susceptibility of HCC. There are two different mechanisms that influence its rate of activity. One of them is the genetic functional difference between *c1* and *c2* alleles. The other depends on environmental factors, mainly ethanol or other inducers, which also frequently show a carcinogenic potential in the liver. Earlier reports have suggested the *CYP2E1* polymorphisms may play an important role in smoking-related HCC. Homozygosity for the *c1/c1* genotype significantly increased the risk of developing HCC in cigarette smokers (Yu et al. 1995). In contrast, there was no significant association between HCC risk and genotype *c1/c2* or *c2/c2* in all HCC patients (Lee et al. 1997).

In this study, the possible effects of GSTs metabolic enzymes in modulating the development of HCC were not confirmed among alcohol drinkers or tobacco smokers. Members of the GST family are important candidates for involvement in susceptibility to commonly occurring forms of cancer, because they may regulate an individual's ability to metabolize environmental carcinogens. Normal or increased GST enzyme activity or levels may protect susceptible tissues from somatic mutations in DNA by facilitating the conjugation and subsequent elimination of electrophilic carcinogens. Absent or deficient GST enzyme activity may result in poorer elimination of electrophilic carcinogens, particularly in the presence of very active electrophilic activation by phase I enzymes. If an individual's inherited genotype at a GST locus does not permit the efficient metabolism of compounds involved in carcinogens, then that individual may be at increased cancer risk.

For example, the *GSTM1/GSTT1* is polymorphic in humans. *GSTM1* has been shown to be polymorphic and is absent in 35–60% of individuals (Bell et al. 1993; Kato et al. 1995). Similarly, *GSTT1* is also polymorphic and is absent in 10–65% of human populations

(Chenevix-Trench et al. 1995). The lack of GSTM1 activity is due to the inherited homozygous deletion of the genes, and *GSTM1* deficiency has been linked with risk for various cancers (Bell et al. 1993; Brockmoller et al. 1996; Rebbeck 1997). Less is known about the association between *GSTT1* and cancer risk, but persons with the *GSTT1* null type show reduced ability to detoxify metabolites of 1,3-butadiene (Pemble et al. 1994) and ethylene oxide (Wiencke et al. 1995). A report suggested that the *GSTT1* null type might be a risk modifier in the occurrence of colorectal cancer (Deakin et al. 1996). Also, the difference of *GSTM1/T1* polymorphisms may be subject to increased risk of urothelial cancer in tobacco smokers (Kato et al. 1998).

The *GSTP1* is also widely expressed in normal epithelial tissue and is particularly abundant in the urinary, respiratory and digestive tracts, suggesting a possible role for *GSTP1* in the detoxification and elimination of toxic products in these tissues. *GSTP1* is a major enzyme involved in the inactivation of carcinogens in cigarette smoke, such as benzo(a)pyrene diol epoxide and acrolein, as well as other cigarette smoke toxins. The gene is also suggested to be involved in the development of acquired resistance towards anti-cancer drugs. The *GG* genotype of *GSTP1* was significantly more frequent among patients with oral squamous cell carcinoma and lung cancer (Kato et al. 1999; Ryberg et al. 1997).

Overall, the differences of genetic polymorphisms on GST enzymes have no association with the development of HCC, although alcohol drinking showed a significant association with it. The discrepancy between our results and previous reports could be explained by the following suggestions: first, there was a racial difference in the frequencies of each genotype (Kato et al. 1992); for another reason, the risk of genetic polymorphism to HCC could be overshadowed by the great etiologic role of HBV and HCV viremia in the development of HCC (Tsukuma et al. 1990; Yu et al. 1994; Donato et al. 1998). However, HBV positive patients had significantly lower GST activity than those who were HBV negative (Zhou et al. 1997). These results suggest that the risk of HCC is not only associated with *GST* polymorphism, but also GST activity.

In conclusion, we found that there was a significant association between *CYP2E1* and *ALDH2* polymorphisms with the interaction of alcohol and the risk of HCC in Japanese people.

**Acknowledgements** This work was supported in part by a grant-in-aid from the Ministry of Education, Science and Culture of Japan and a grant-in-aid from the Ministry of Welfare and Labor of Japan.

## References

- Adami HO, Hsing AW, McLaughlin JK, Trichopoulos D, Hacker D, Ekblom A, Persson I (1992) Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer. *Int J Cancer* 51:898-902
- Bell DA, Taylor JA, Paulson DF, Robertson CN, Mohler JL, Lucier GW (1993) Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (*GSTM1*) that increases susceptibility to bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:1159-1164
- Brockmoller J, Casceri I, Kerb R, Roots I (1996) Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1; microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. *Cancer Res* 56:3915-3925
- Chen CJ, Liang KY, Chang AS, Chang YC, Lu SN, Liaw YF, Chang WY, Sheen MC, Lin TM (1991) Effects of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familiar tendency on hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 13:398-406
- Chenevix-Trench G, Young J, Coggan M, Board P (1995) Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms: susceptibility to colon cancer and age onset. *Carcinogenesis* 16:1655-1657
- Deakin M, Elder J, Hendrickse C (1996) Glutathione S-transferase *GSTT1* genotypes and susceptibility to cancer: Studies of interactions with *GSTM1* in lung, oral, gastric and colorectal cancers. *Carcinogenesis* 17:881-884
- Donato F, Boffetta P, Puoti M (1998) A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of Hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 75:347-354
- Enomoto N, Takase S, Takada N, Takada A (1991) Alcohol liver disease in heterozygotes of mutant and normal aldehyde dehydrogenase-2 genes. *Hepatology* 13:1071-1075
- Guengerich FP (1991) Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P-450 enzyme. *Chem Res Toxicol* 4:391-407
- Hadziyannis S, Tabor E, Kaklamani E, Tzonou A, Stuver S, Tassopoulos N, Mueller N, Trichopoulos D (1995) A case-control study of hepatitis B and C virus infections in the etiology of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 60:627-631
- Harada S, Zhang S (1993) New strategy for detection of *ALDH2* mutant. *Alcohol Alcohol [Suppl]* 1A:11-13
- Hori H, Kawano T, Endo M, Yuasa Y (1997) Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and human esophageal squamous cell carcinoma susceptibility. *J Clin Gastroenterol* 25:568-575
- Kato S, Shields PG, Caporaso NE, Hoover RN, Trump BF, Sugimura H, Weston A, Harris CC (1992) Cytochrome P4501A1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk. *Cancer Res* 52:6712-6715
- Kato T, Inatomi H, Nagaoka A, Sugita A (1995) Cytochrome P450 1A1 gene polymorphism and homozygous deletion of the glutathione S-transferase M1 gene in urothelial cancer patients. *Carcinogenesis* 16:655-657
- Kato T, Nagata N, Kuroda Y, Itoh H, Kawahara A, Kuroki N, Ookuma R, Bell DA (1996) Glutathione S-transferase M1 (*GSTM1*) and T1 (*GSTT1*) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 17:1855-1859
- Kato T, Inatomi H, Kim H, Yang M, Matsumoto T, Kawamoto T (1998) Effect of glutathione S-transferase (*GST*)M1 and *GSTT1* genotypes on urothelial cancer risk. *Cancer Letters* 132:147-152
- Kato T, Kaneko S, Takasawa S, Nagata N, Inatomi H, Ikemura K, Itoh H, Matsumoto T, Kawamoto T, Bell DA (1999) Human glutathione S-transferase P1 polymorphism and susceptibility to smoking related epithelial cancer; oral, lung, gastric, colorectal and urothelial cancer. *Pharmacogenetics* 9:165-169
- Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, Trichopoulos D, Stuver SO (2000) Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 85:498-502
- Ladero JM, Agundez JAG, Rodriguez-Lescure A, Diaz-Rubio M, Benitez J (1996) RsaI polymorphism at the cytochrome P450 2E1 locus and risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 39:330-333

- Lee HS, Yoon JH, Kamimura S, Iwata K, Watanabe H, Kim CY (1997) Lack of association of cytochrome P450 2E1 genetic polymorphisms with the risk of human hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 71:737-740
- Mannervik B, Danielson UH (1988) Glutathione transferases structure and catalytic activity. *CRC Crit Rev Biochem* 23:283-337
- Mohamed AE, Kew MC, Groeneveld HT (1992) Alcohol consumption as a risk factor for hepatocellular carcinoma in urban southern Africa Blacks. *Int J Cancer* 51:537-541
- Ohhira M, Fujimoto Y, Matsumoto A, Ohtake T, Ono M, Kohgo Y (1996) Hepatocellular carcinoma associated with alcoholic liver disease: a clinicopathological study and genetic polymorphism of aldehyde dehydrogenase 2. *Alcohol Clin Exp Res* 20 [Suppl 9]:378A-382A
- Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, Ketterer B, Taylor JB (1994) Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 300 (Pt 1):271-276
- Rebbeck TR (1997) Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 6:733-743
- Ross RK, Yuan JM, Yu MC, Wogan GN, Qian GS, Tu JT, Groopman JD, Gao YT, Henderson BE (1992) Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 339:943-946
- Ruiz J, Sangro B, Cuende JI, Beloqui O, Riezu-Boj JI, Herrero JI, Prieto J (1992) Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 16:637-641
- Ryberg D, Skaug V, Hewer A, Phillips DH, Harries LW, Wolf CR, Øgreid D, Ulvik A, Vu P, Haugen A (1997) Genotypes of glutathione transferase M1 and P1 and their significance for lung DNA adduct levels and cancer risk. *Carcinogenesis* 18:1285-1289
- Shibata A, Fukuda K, Nishiyori A, Ogimoto I, Sakata R, Tanikawa K (1998) A case-control study on male hepatocellular carcinoma based on hospital and community controls. *J. Epidemiology* 8:1-5
- Takeshita T, Kawai T, Morimoto K (1997) Elevated levels of hemoglobin-associated acetaldehyde related to alcohol drinking in the atypical genotype of low  $K_m$  aldehyde dehydrogenase. *Cancer Res* 57:1241-1243
- Takeshita T, Yang X, Inoue Y, Sato S, Morimoto K (2000) Relationship between alcohol drinking, ADH2 and ALDH2 genotype, and risk for hepatocellular carcinoma in Japanese. *Cancer Letters* 149:69-76
- Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, Hirohata I, Koga S, Sugimachi K, Kanematsu T, Ohryohji F, Ishibashi H (1992) Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case control study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer* 51:509-514
- The Liver Cancer Study Group of Japan (2000) Survey and follow-up study of primary liver cancer in Japan Report 14 (in Japanese). *Acta Hepatol Japonica* 41:799-811
- Trichopoulos D, Day NE, Kaklamani E, Tzonou A, Munoz N, Zavitsanos X, Koumantaki Y, Trichopoulou A (1987) Hepatitis B virus, tobacco smoking and ethanol consumption in the etiology of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 39:45-49
- Tsai JF, Chang WY, Jeng JE, Ho MS, Lin ZY, Tsai JH (1994) Hepatitis B and C virus infection as risk factors for liver cirrhosis and cirrhotic hepatocellular carcinoma. A case-control study. *Liver* 14:98-102
- Tsukuma H, Hiyama T, Oshima A, Sobue T, Fujimoto I, Kasugai H, Kojima J, Sasaki Y, Imaoka S, Horiuchi N, Okuda S (1990) A case-control study of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan. *Int J Cancer* 45:231-236
- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H, Kawashima T (1993) Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 328:1797-1801
- Tsutsumi M, Takada A, Wang JS (1994a) Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2E1 related to the development of alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 107:1430-1435
- Tsutsumi M, Wang JS, Takase S, Takada A (1994b) Hepatic messenger RNA contents of cytochrome 450 2E1 in patients with different P450 2E1 genotypes. *Alcohol* 29 [Suppl 1]:29-32
- Watson MA, Stewart RK, Smith GBJ, Massey TE, Bell DA (1998) Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis* 19:275-280
- Wiencke JK, Pemble S, Ketterer B, Kelsey KT (1995) Gene deletion of glutathione transferase theta1: correlation with induced genetic damage and potential role in endogenous mutagenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4:253-259
- Yu MW, Chen CJ, Luo JC, Brandt-Rauf PW, Carney WP, Santella RM (1994) Correlations of chronic hepatitis B virus infection and cigarette smoking with elevated expression of neu oncoprotein in the development of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 54:5106-5110
- Yu MW, Gladek-Yarborough A, Chiamprasert S, Santella RM, Liaw YF, Chen CJ (1995) Cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase M1 polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 109:1266-1273
- Zhou T, Evans AA, London WT, Xia X, Zou H, Shen F, Clapper ML (1997) Glutathione S-transferase expression in hepatitis B virus-associated human hepatocellular carcinogenesis. *Cancer Res* 57:2749-2753



## 21. 当事業所における肝炎労働者の現状

○八嶋康典<sup>1</sup>, 瀬戸 篤<sup>1</sup>, 森 朋子<sup>1</sup>, 森田哲也<sup>1</sup>,  
馬場郁子<sup>1</sup>, 小山倫浩<sup>2</sup>, 尾崎真一<sup>2</sup>,  
一瀬豊日<sup>2</sup>, 川本俊弘<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>財団法人 福岡労働衛生研究所,  
<sup>2</sup>産業医科大学医学部・衛生学講座)

厚生労働科学研究事業である「職場における慢性肝炎の憎悪要因（化学物質曝露等）及び健康管理に関する研究」の中で、当事業所におけるB型・C型肝炎およびキャリアである労働者（肝炎労働者）に対する就労・健康管理上の対応について産業医を対象とした実態調査の結果を報告する。対象29事業所に対し、肝炎検査・健康相談について、肝炎労働者の個人情報の管理についてのアンケートを実施した。肝炎労働者に対する健康管理については産業医個人が対応しているのが現状であり、ほとんどの事業所では指針やマニュアルはなく、健康相談も実施していなかった。健康相談や肝炎検査を実施している事業所では有意に肝炎を把握している割合が高値であり、検査を実施すべきと考えていた。肝炎労働者の個人情報の管理については産業医が望ましいという意見が多かったが、大多数の事業所では産業医が管理していなかった。今後も肝炎労働者に対する適切な健康管理を提言していくため調査・研究していく予定である。

## 22. 職域における肝炎検査について

○落合秀夫<sup>1</sup>, 織田 進<sup>2</sup>, 小山倫浩<sup>3</sup>, 川本俊弘<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>三井化学大牟田工場,

<sup>2</sup>産業医大産業医実務研修センター, <sup>3</sup>産業医大衛生)

化学メーカーの某事業所において、健保組合の協力で40歳以上の希望者について定期健康診断の際にB、C型肝炎ウイルス検査(HBsAg, HBsAb, HCVAAb)を導入したところ、対象従業員の76.8% (男性605人, 女性61人)が検査を受けた。その結果、男性の50歳代でHBsAgが、60歳以上でHCVAAbが一般人口より有意に高い陽性率が認められ、女性では、50歳以上でHBsAgについて高い陽性率が認められた。HBs抗原陽性者とHCV抗体陽性者については、病院受診の有無を確認して、このうち男性については5名(B型肝炎4人, C型肝炎1人)、女性では3名(B型肝炎1人, B・C重複肝炎1人, C型肝炎1人)が今まで肝炎感染について認知されていなくて病院受診していなかったため、紹介状を発行して病院受診を勧めた。同時に行なっていた健康診断のデータについて陽性者と陰性者とで比較検討したところ、男性では特に有意差は認められなかったが、50歳以上の女性で、GTPと $\gamma$ -GTPにおいて有意差が認められた。職域での肝炎ウイルス検査は肝炎の増悪防止も含めて、従業員の健康管理にとって有効であると思われる。

### 23. 肝炎労働者の業務内容ならびに急性増悪

○鈴木理恵, 小山倫浩, 一瀬豊日,  
尾崎真一, 八嶋康典, 山口哲右,  
木長 健, 小川真規, 川本俊弘  
(産業医大衛生)

B型, C型肝炎およびキャリアである労働者(肝炎労働者)の実態を把握し, 肝炎と作業関連要因の関連を解明するため, 産業医にアンケートを実施した. 産業医118人中81人, 100事業所から事業所の肝炎ウイルス対策に関して, 56事業所から408名の肝炎労働者に関して回答を得た. 31事業所で肝炎労働者の急性増悪を経験し, その要因は飲酒10名, 治療中断5名, 職場のストレスや出張3名, 私生活上のストレス2名, 不明25名であった. 事業所では急性増悪の要因を特定することが困難と考えられた. 肝炎労働者408名中117名が有害業務(深夜業50名, 有機溶剤24名, 騒音22名, 粉塵6名, 特定化学物質5名, 鉛3名, 電離放射線2名)に従事していた. 肝炎労働者に対して有害業務制限等の措置を行っている事業所は少ないと考えられた.

P112 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—  
山口大学 医学部 保健学科<sup>1</sup>, 山口県徳山中央病院<sup>2</sup>,  
金沢大学院 医学部 環境生態医学<sup>3</sup>  
岩本美江子<sup>1</sup>, 新開泰司<sup>2</sup>, 神林康弘<sup>3</sup>, 加藤昌志<sup>3</sup>,  
荻野景規<sup>3</sup>

酸化ストレス因子によるDNA損傷の評価法として尿中8-OHdGの測定が有効な指標であることが知られている。作業関連要因等と慢性肝炎の増悪との関係を解明するために、通院中の慢性肝炎の患者を対象に、尿中8-OHdGを指標に検討した。対象者として、T病院消化器内科に通院中の肝炎患者38名(男子21名、女子17名)にインフォームドコンセント実施後、アンケート及び採尿を行った。アンケート内容は、既往歴、現在の職業、以前従事した職業、有害職場の経験、喫煙歴、飲酒歴、健康食品摂取歴等である。尿は採取後直ちに、 $-80^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存し、後日、8-OHdGはELISA法、クレアチニンはJaffe法にて測定した。以上の項目と、採尿日の血液値および型別肝炎について検討した。採尿日の血液値、既往歴、現在の職業、以前従事した職業、有害職場の経験、喫煙歴、飲酒歴、健康食品摂取歴と尿中8-OHdGの関係では特別の関連は得られなかったが、有害職場経験のあるものは血中GOT、GPT値に高い傾向が見られた。また型別肝炎の種類と尿中(8-OHdG/クレアチニン)の間には有意な関係が認められた。

P303 肝炎労働者の急性増悪と業務内容

産業医科大学 医学部 衛生学講座<sup>1</sup>, 産業医科大学 産業保健学部 産業情報科学<sup>2</sup>, 富士ゼロックス株式会社<sup>3</sup>, 財団法人福岡労働衛生研究所<sup>4</sup>

鈴木理恵<sup>1</sup>, 小山倫浩<sup>1</sup>, 一瀬豊日<sup>1</sup>, 樺田尚樹<sup>2</sup>, 尾崎真一<sup>3</sup>, 八嶋康典<sup>4</sup>, 山口哲右<sup>1</sup>, 木長健<sup>1</sup>, 小川真規<sup>1</sup>, 川本俊弘<sup>1</sup>

B型、C型肝炎およびキャリアである労働者（以下、肝炎労働者）の実態を把握し、肝炎と作業関連要因の関連を解明するために産業医118名にアンケートを実施した。アンケートは二種類作成し、事業所における肝炎ウイルス対策および肝炎労働者個別の就業実態について質問した。事業所における肝炎ウイルス対策に関するアンケートでは、産業医81名100事業所から回答を得た。31事業所で肝炎労働者の急性増悪を経験し、その要因は飲酒10名、治療中断5名、職場のストレスや出張3名、私生活上のストレス2名、不明25名（複数回答）であった。肝炎労働者の急性増悪の要因として飲酒や治療中断以外にも不明と回答した産業医が多く、事業所ではその要因の特定が容易ではないことが背景にあると思われた。

肝炎労働者個別の就業実態に関するアンケートでは、56事業所408名の肝炎労働者の情報を得た。408名中117名が有害業務（深夜業50名、有機溶剤24名、騒音22名、粉塵6名、特定化学物質5名、鉛3名、電離放射線2名、複数回答）に従事していた。全国の有害業務従事者の割合を考慮すると、肝炎労働者を有害業務に従事させる際に特別な措置を講じている事業所は少ないと考えられた。

今後肝炎労働者の急性増悪と有害業務の関連を調査する必要があると思われる。

P1176 職域における肝炎検査について

三井化学(株)大牟田工場 健康管理室<sup>1</sup>、産業医科大学 衛生学講座<sup>2</sup>、福岡労働衛生研究所<sup>3</sup>、産業医科大学 産業医実務研修センター<sup>4</sup>  
 落合 秀夫<sup>1</sup>、鈴木 理恵<sup>2</sup>、八嶋 康典<sup>3</sup>、織田 進<sup>1</sup>、小山 倫浩<sup>3</sup>、川本 俊弘<sup>2</sup>

【はじめに】最近のわが国の厚生統計によると、肝硬変を中心とする慢性肝疾患は、労働年齢層の死亡原因(不慮の事故、自殺を除く)の第4位を占め、また、死亡原因の第1位である悪性新生物の中で、肝がんは男性で第3位、女性でも第4位となっており、なお増加傾向にある。そこで、厚生労働省は、平成14年6月21日の通達で、労働安全衛生法に基づく健康診断に際して、働く人々の肝炎ウイルス検査を行なうことを勧めている。

【方法】化学メーカーの某事業所において、健保組合の協力を得て、定期健康診断の際に、40歳以上の従業員(867人、男性:793人、女性:74人)に対して希望者を対象に肝炎ウイルス検査(HBsAg、HBsAb、HCVAb)を行った。健診に先立ち、安全衛生委員会等で、産業医が肝炎ウイルス検査の必要性について説明を行ない、また、全従業員に対しては、パンフレットを配布して肝炎ウイルス検査を受けることを勧めた。健診の間診で、検査を希望するかどうかを口頭で確認して、希望者(666人、男性:605人、女性:61人)に対して検査を行なった。事前に肝疾患の既往の申し出がなかった24人(HBsAg陽性15人、HCVAb陽性11人)について、病院受診の有無を確認したところ8人(B型肝炎5人、C型肝炎2人、重複感染1人)が未受診であったので紹介状を発行して医療機関受診を勧めた。また、同時に行なっていた健診結果について、陽性者と陰性者について比較検討を行なった。

【結果】化学メーカーの某事業所において、健保組合の協力で、定期健診時、40歳以上の希望者について肝炎ウイルス検査(HBsAg、HBsAb、HCVAb)を行なった。その結果、男性の50歳代でHBsAg、60歳以上でHCVAbが一般人口より陽性率が有意に高いことが認められた。女性では、50歳以上でHBsAgについて高い陽性率が認められた。(表)、また、健診結果の比較では、男性では特に有意差は認められなかったが、女性では、50歳以上で、GTPとγ-GTPにおいて、陰性者に比べて陽性者が有意に高いことが認められた。

【まとめ】職域での肝炎ウイルス検査は、肝炎の増悪防止も含めて、従業員の健康管理にとって有効であると思われる。

性別	年齢	対象者 (人)	検査者 (人)	HBsAg		HBsAb		HCVAb		GTP陽性率 (検出例/検出者)
				原陽性 (人)	原陽性率 (%)	抗体陽性 (人)	抗体陽性率 (%)	抗体陽性 (人)	抗体陽性率 (%)	
男性	40~49	269	240	2	0.8	138	35	150	0	0.0
	50~59	505	357	10	2.8*	172	197	9	2.5*	
	60~	19	9	0	0.0	0.87	2	250	1	12.5*
女性	40~49	30	27	1	3.7	159	5	155	1	3.7
	50~	44	34	2	5.9*	108	7	236	3	8.8

\* P<0.05

**P3159 事業所における肝炎労働者の情報管理方法**

産業医科大学 医学部 衛生学講座<sup>1</sup>、財団法人 京都工場保健会<sup>2</sup>、JR 東日本 健康推進センター<sup>3</sup>、山口大学 医学部 人間環境予防医学講座<sup>4</sup>、三井化学株式会社 大牟田工場<sup>5</sup>、産業医科大学 産業保健学部 保健情報科学<sup>6</sup>

鈴木 理恵<sup>1</sup>、小山 倫浩<sup>1</sup>、一瀬 豊日<sup>1</sup>、森口 次郎<sup>2</sup>、岡林 賢<sup>3</sup>、井上 正岩<sup>4</sup>、落合 秀夫<sup>5</sup>、尾崎 真一<sup>1</sup>、八嶋 康典<sup>1</sup>、樺田 尚樹<sup>6</sup>、小川 真規<sup>1</sup>、山口 哲右<sup>1</sup>、木長 健<sup>1</sup>、川本 俊弘<sup>1</sup>

【目的】事業所においてウイルス性肝炎に罹患している労働者(肝炎労働者)の情報は、プライバシー保護の観点からその取扱いには注意が必要となる。そこでその実情を把握するために産業医への調査を実施した。【対象・方法】九州地区を中心とした産業医 118 名に事業所における肝炎労働者対策に関してアンケートを実施し、情報管理方法を分析した。【結果】産業医 81 名 100 事業所から回答を得た。58 事業所(58%)が肝炎ウイルス検査を実施しており、29 事業所(50%)は従業員数 100 名以上 999 名以下、25 事業所(43%)は 1000 名以上であった。定期健康診断(定健)と事業所で実施された肝炎ウイルス検査の結果を区別し管理しているのは 7 事業所(14%)で、4 事業所が従業員数 1000 名以上、2 事業所が 100 名以上 999 名以下であった。16 事業所(28%)で定健と肝炎ウイルス検査の結果を区別するべきであると考えている一方、26 事業所(49%)では区別するべきでないと考えていた(表 1)。45 事業所(62%)は産業保健スタッフ(産業医、保健師)が情報管理者で、うち 39 事業所(87%)では情報を区別せず管理していた(表 2)。52 事業所(90%)で事業者や健康保険組合が肝炎ウイルス検査の費用を負担しており、うち 23 事業所(44%)は定健と肝炎ウイルス検査の結果を区別するべきでないと考えていた(表 3)。事業者へ就業の意見を助言する際に 72 事業所(95%)の産業医が労働者本人の同意を得ていた。本人の同意を得ていないと回答した 4 事業所(5%)では、2 事業所では事前に本人から事業者へ報告されており、2 事業所ではウイルス性肝炎という疾患名を伏せて事業者へ報告していた。【考察】肝炎ウイルス検査は比較的規模の大きな事業所で実施されていた。事業所や健康保険組合が費用を負担していることもあり、定健と肝炎ウイルス検査の結果を区別せずに管理し、また区別して管理するべきではないと考えている事業所も少なくなかった。これらの事業所では産業保健スタッフが情報管理者となり、事業者へ報告する際は本人の同意を得る、疾患名を伏せる等、肝炎労働者のプライバシーの保護を考慮した情報管理が行われていることが考えられる。

表1 事業所規模別にみた定健と肝炎ウイルス検査の実施の情報管理方法とその考え方の割合

従業員数	定健の情報管理方法		検査の情報管理方法		どちらでもよい
	区別して管理	区別せず管理	区別すべき	区別すべきでない	
1000名以上	4	21	3	12	8
100名以上999名以下	2	27	11	12	6
99名以下	1	3	0	2	2
事業所合計	7	51	16	26	16

表2 情報管理責任者にみた定健と肝炎ウイルス検査の実施の情報管理方法とその考え方の割合

情報管理責任者	定健の情報管理方法		検査の情報管理方法		どちらでもよい
	区別して管理	区別せず管理	区別すべき	区別すべきでない	
産業保健スタッフ (産業医・保健師)	6	39	15	16	14
必ず事業者	0	10	1	9	0
その他	1	2	0	1	2
事業所合計	7	51	16	26	16

表3 肝炎ウイルス検査の費用負担別にみた情報管理方法の実施とその考え方の割合

費用負担	定健の情報管理方法		検査の情報管理方法		どちらでもよい
	区別して管理	区別せず管理	区別すべき	区別すべきでない	
事業者・健康保険組合	6	46	15	23	14
自己負担	0	2	1	1	0
補助(健康保険・老人保険法)	1	2	0	2	1
その他	0	1	0	0	1
事業所合計	7	51	16	26	16

## 8. 事業所におけるウイルス肝炎対策—産業医と労働者の意識調査—

○鈴木理恵<sup>1</sup>, 小山倫浩<sup>1</sup>, 一瀬豊日<sup>1</sup>, 落合秀夫<sup>2</sup>,  
尾崎真一<sup>1</sup>, 八嶋康典<sup>1</sup>, 樺田尚樹<sup>3</sup>, 小川真規<sup>1</sup>,  
山口哲右<sup>1</sup>, 木長 健<sup>1</sup>, 川本俊弘<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>産業医科大学医学部衛生学講座,  
<sup>2</sup>三井化学株式会社大牟田工場,  
<sup>3</sup>産業医科大学産業保健学部保健情報科学)

【目的】事業所におけるウイルス肝炎対策の実態を把握する。【対象・方法】産業医 118 事業所と肝炎労働者 275 名 (B 型, C 型肝炎及びキャリアである労働者) を対象にアンケートを実施した。【結果】産業医 100 事業所 (回収率 84.7%), 肝炎労働者 115 名 (41.8%) から回答を得た。ア) 事業所で肝炎ウイルス検査を実施することに対し産業医の 57.0%, 肝炎労働者の 6.8% が否定的であった。半数の産業医は, その理由として肝炎労働者が差別を被る可能性があることを挙げた。イ) ウイルス肝炎に関連した保健指導は 67.0% の事業所が実施していたが, 保健指導を定期的に受けている肝炎労働者は 42.6% であった。肝炎労働者の 9.6% は差別や偏見に関する不安を抱えていると回答した。【考察】事業所におけるウイルス肝炎対策において, 産業医と肝炎労働者のウイルス肝炎に対する差別や偏見への意識の相違を認めた。



P 247 ウイルス肝炎の感染リスクが高い職場に関する調査

産業医科大学医学部衛生学講座

○奈良井理恵, 小山倫浩, 一瀬豊日, 尾崎真一, 八嶋康典, 小川真規, 山口哲右, 木長健, 村上朋絵, 川本俊弘

【背景・目的】当研究班(厚生労働科学研究, 2002~2004年)の調査で, 職域における肝炎ウイルス検査は, 製造業やサービス業などの感染リスクが低い業種のうち, 半数以上の事業所で実施されていた。今回, 産業医等に対し, ウイルス肝炎の感染のリスクが高いと考えられる職場についてアンケートを実施した。さらに, ウイルス肝炎の感染リスクに関する文献を Pub Med で検索した。いずれも医療機関は調査の対象外とした。

【方法・結果】アンケート調査は, 専属産業医55名, 嘱託産業医56名, 産業保健推進センター47箇所, 地域産業保健センター347箇所に自由回答を求め, それぞれ36名(回収率65.5%), 30名(53.6%), 33箇所(70.2%), 155箇所(44.7%)から回答を得た。感染のリスクが高いと考えられる職場として, 清掃業(含廃棄物処理), 生体試料を取り扱う検査機関, 介護・養護, 救急救命士, 警察官, 消防隊員, 理容師, 風俗業などが挙げられた。文献調査では, 1999~2003年に発表された15編が該当し, 警察官, 消防士, 救急救命士, 看守のB型肝炎, C型肝炎の職業性感染リスクは, 都市部の一般人口と比較しても明らかな差は認められなかった。風俗業や生体試料を取り扱う検査機関に関する文献はほとんど認めなかった。

【結論】アンケートでは感染リスクが高いと考えられる職場が幾つか挙げられたが, 文献的にリスクが高いと結論付けられる職場は認められなかった。

職場におけるウイルス性肝炎の健康管理【第1報】感染者の発見経緯から

奈良井 理恵<sup>1</sup>、小山 倫浩<sup>1</sup>、一瀬 豊日<sup>1</sup>、落合 秀夫<sup>2</sup>、尾崎 真一<sup>1</sup>、八嶋 康典<sup>1</sup>、小川 真規<sup>1</sup>、木長 健<sup>1</sup>、村上 朋絵<sup>1</sup>、山口 哲右<sup>1</sup>、川本 俊弘<sup>1</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学 医学部 衛生学講座、<sup>2</sup>三井化学株式会社 大牟田工場

【目的・方法】我々は、B型、C型肝炎及びキャリアである労働者（以下、肝炎労働者）のアンケートによる実態調査から、職場における肝炎対策の検討を行っている。今回、産業医が把握している肝炎労働者と肝炎労働者自身の肝炎ウイルスの感染を知った経緯から考察を行った。

【結果】産業医（表1）：65事業所の産業医から、肝炎労働者408例（B型肝炎185例、C型肝炎216例、重複2例）の回答を得た。347例（85.0%）が所属する44事業所が肝炎ウイルス検査（以下、肝炎検査）を実施していた。産業医が労働者の感染を知った経緯は、肝炎検査を実施している事業所では、事業所の肝炎検査136例（39.4%）、健康相談などの自己申告91例（26.4%）、健康診断後の精密検査55例（15.9%）であった。肝炎検査を実施していない事業所では、健康診断後の精密検査24例（39.3%）、健康相談などの自己申告17例（27.9%）、健康診断の間診12例（19.7%）であった。

肝炎労働者（表2）：肝炎労働者115名（B型肝炎63名、C型肝炎49名、その他2名）から回答を

得た。111名（96.5%）の所属する12事業所が肝炎検査を実施していた。肝炎労働者が自身の感染を知った経緯は、検査を実施している事業所において、健康診断後の精密検査21名（30.4%）、事業所の肝炎検査17名（27.5%）、輸血、血液製剤の投与を受けたことがある、血縁者に感染者がいる、若しくは他疾患の治療のために医療機関を受診し受けた肝炎検査（以下、医療機関での肝炎検査）19名（24.6%）であった。肝炎検査を実施していない事業所では、医療機関での肝炎検査9名（42.9%）、健康診断後の精密検査8名（38.1%）であった。

【考察】労働者の肝炎ウイルスの感染を知る経緯として、事業所が実施する肝炎検査の他、健康診断後の精密検査、労働者自身が受ける医療機関の肝炎検査があることが分かった。職場における肝炎対策として、肝炎検査の実施の有無に関わらず、肝炎検査に関する情報提供や医療機関受診勧奨を含めた健康診断の事後措置を充実させることが必要である。

表1. 産業医が把握している肝炎労働者の感染を知った経緯

	事業所での検査(*1)	
	している	していない
	(例)	(例)
事業所	323	59
肝炎ウイルス検査	136	2
健康診断時の間診(既往歴など)	38	12
健康診断結果に基づく精密検査	55	24
健康相談などの自己申告	91	17
事業所担当者からの報告	3	4
医療機関(*2)	3	
人間ドック	4	2
献血	8	
不明	7	

表2. 肝炎労働者が自身の感染を知った経緯

	事業所での検査(*1)		
	している	していない	分からない
	(名)	(名)	(名)
事業所	38	8	11
肝炎ウイルス検査	17		1
健康診断結果に基づく精密検査	21	8	10
医療機関(*2)	19	9	
人間ドック	1	2	1
献血	11	2	1

\*1: 事業所で検査を実施していても、検査の対象者が限定されている場合や、事業所で検査を受ける前にすでに感染が判明していた場合を含む

\*2: 過去に輸血・血液製剤を使用したことがある、血縁者に肝炎ウイルス感染者・保有者がいる、他疾患で病院を受診した際に検査を実施した場合を含む

職場におけるウイルス性肝炎の健康管理【第2報】 有害業務について

木長健1、小山倫浩1、一瀬豊日1、落合秀夫2、小川真規1、奈良井理恵1、村上朋絵1、山口哲右1、岡林賢1、川本俊弘1

1 産業医科大学医学部衛生学講座

2 三井化学株式会社大牟田工場

【目的】厚生労働科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業で、平成14年から3年間「職場における慢性肝炎の増悪要因（化学物質暴露等）および健康管理に関する研究」を実施した。今回、肝炎労働者（慢性肝炎を有しているあるいはB型・C型肝炎ウイルスのキャリアである労働者）が慢性肝炎を増悪（あるいは発症）させる作業関連要因（化学物質暴露・長時間労働など）を同定するとともに肝炎労働者に対する適切な健康管理のあり方について検討するため、産業医ならびに肝炎労働者を対象としたアンケートを実施して肝炎労働者が従事している有害業務に関する現状を検討した。【対象・方法】九州地区を中心に118事業所の産業医を対象として「産業医の把握しているB型・C型肝炎およびキャリアである労働者に関する調査票」（アンケート1）を行い、65事業所から408症例の肝炎労働者について回答を得た。また、18事業所802名の肝炎労働者を対象として「肝炎労働者に対するアンケート」（アンケート2）を行い、18事業所115名の肝炎労働者から回答を得た。これらのアンケート結果を解析して、肝炎労働者が従事している有害業務について検討を行った。【結果】アンケート1では、産業医が把握している肝炎労働者のうち28.7%（117/408）が有害業務に従事しており、有害業務の内訳では深夜業務（50症例）、有機溶剤取り扱い（24症例）や騒音職場（22症例）などの職場に多く従事していた。また、就業制限や配置転換は5%（20/408）に対して行われていた。アンケート2では、肝炎労働者の31.6%（36/114）が有害業務に従事しており、有機溶剤取り扱い（9名）、深夜業務（8名）、特定化学物質取り扱い（7名）、粉塵職場（7名）、騒音職場（6名）などに従事していた。肝炎労働者であることを理由に配置転換や就業制限を受けたことがあると答えた労働者は7.0%（8/115）であり、おおむねその処置に対しては納得が得られていた。【考察】産業医が把握している肝炎労働者の調査結果による有害業務への従事の割合と実際の肝炎労働者の有害業務への従事の割合はよく一致していた。また、産業医が把握している肝炎労働者の調査結果による有害業務の内訳の割合と実際の肝炎労働者が従事している有害業務の内訳の割合もよく一致していた。これらのことより、産業医は比較的正確に肝炎労働者の有害業務を把握していると考えられた。今回の結果より、肝炎労働者のおおよそ30%が有害業務に従事していることが分かった。有害業務の肝炎労働者への影響ははっきりと解明されてはならず、肝炎労働者の健康管理や適正な就労のためにもこれら有害業務の肝炎労働者への影響を明らかにしていくことは重要だと考えられた。

職場におけるウイルス性肝炎の健康管理【第3報】増悪因子に関する検討

小川真規<sup>1</sup>、奈良井理恵<sup>1</sup>、小山倫浩<sup>1</sup>、一瀬豊日<sup>1</sup>、落合秀夫<sup>2</sup>、尾崎真一<sup>1</sup>、八嶋康典<sup>1</sup>、木長健<sup>1</sup>、村上朋絵<sup>1</sup>、山口哲右<sup>1</sup>、鎗田圭一郎<sup>3</sup>、川本俊弘<sup>1</sup>

1 産業医科大学・医学部・衛生学講座、2 三井化学株式会社・大牟田工場、

3 マツダ(株)健康管理センター

【背景・目的】

厚生労働科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業で、平成14年から3年間「職場における慢性肝炎の増悪要因(化学物質暴露等)及び健康管理に関する研究」を行い、九州地区を中心とした81名の産業医(100事業所)、B型・C型肝炎およびキャリアである労働者(以下肝炎労働者)115名(平均年齢48.1±8.47歳、男性104人、女性11人)を対象にアンケートによる実態調査を行った。また、「肝炎ウイルスに感染した労働者の健康管理に関する提言(案)」を作成し、専属産業医、嘱託産業医、都道府県産業保健推進センターの医師、地域産業保健センターの医師を対象にアンケートを実施し、253名から回答を得た。

その中で、今回肝炎の増悪因子について検討を行う。

【結果】

産業医を対象としたアンケートで、31事業所(31%)の産業医が肝炎労働者の急性増悪を経験していた。また肝炎労働者を対象としたアンケートでは、肝炎労働者のうち26人(23.2%)が急性増悪の経験があると回答し、産業医が経験している急性増悪症例の割合と有意差は認めなかった。

産業医が考える肝炎急性増悪の原因は、49症例中原因不明が25例と最も多かったが、飲酒が10例、治療中断が5例、過重労働2例などであった。

肝炎労働者が考える肝炎急性増悪の原因として、12人の肝炎労働者が職場でのストレスと回答し最も多かった。その他原因不明9人、飲酒8人、長時間労働7人などであった。

また、産業保健に携わる医師が考える肝炎の急性増悪因子については、44人が飲酒と回答し、続いて過重労働39人、過労・疲労28人、ストレス20人などとなっていた。

【考察】

肝炎の急性増悪の原因で、産業医は飲酒、治療中断など主として労働者側の要因で肝炎が急性増悪したと考えているのに対し、肝炎労働者では職場でのストレス、長時間労働など主として事業所側の要因で肝炎が急性増悪したと考えていた。このことは産業医、肝炎労働者両者の間に肝炎急性増悪に対する認識に相違が存在することが示された。

また産業保健に携わる医師の考える肝炎の急性増悪因子については、過重労働、過労・疲労、ストレスなど職場で受ける要因をあげ、産業医を対象としたアンケート結果よりむしろ肝炎労働者を対象としたアンケート結果に似ていた。

この理由については、実際に急性増悪した労働者を経験したか否かによる経験の差と考えられる。