高率の肝疾患死亡を示した一町におけるHCV感染について

日高　良雄*　平松百合子*　津田　文男[2*]

慢性肝疾患による死亡率が周辺地域より2倍以上高率である宮崎県下のT町を対象にHBVおよびHCV感染との関連性を調査した。T町の住民4,164人（男1,448，女2,716）および対照として近接するY町住民3,014人（男1,099，女1,915）の合計7,178人に対し，HBs抗原およびHCVコア抗体（CP抗体）を測定し，肝機能異常等との関連について血清疫学的調査を行った。HBs抗原陽性率はT町1.1%，Y町0.9%で差はなかった。一方CP抗体陽性率は，T町23.7%，Y町2.7%で，HCV感染率に有意（$p<0.001$）の差が認められた。CP抗体陽性者では肝機能異常が高率に認められ，このことがT町における肝機能異常者率がY町に比し有意（$p<0.001$）に高率である原因と考えられた。T町では昭和47年に肝疾患が多発した記録があるが，当時肝疾患に罹患した患者血清でCP抗体陽性率が90.9%（30/33）と高頻度であった。このことは，当時の肝疾患がC型肝炎であったことを示唆しており，過去において高頻度のHCV感染がおこり，それらの者が今日肝疾患を呈してきたと推測された。

Key words：C型肝炎，HCVコア抗体，CP抗体，血清疫学的調査

I　はじめに

宮崎県の南西に位置し1市5町，人口19万5千人を管轄する都城保健所（図1）の各市町間において，老人保健法基本健診（管内平均受診率61.9%）の肝機能異常者率に格差が認められていた。そこで平成元年から5年間の肝疾患による平均死亡率を調査した。その結果各市町間に最大3.4倍の格差が認められ，特にT町の肝疾患死亡率が101.0（人口10万対率）と管内平均46.4より明らかに高率であった。またT町においては，昭和47年に急性肝炎様の疾患が多発した記録があり，その当時Au抗原・抗体検査や疫学調査が行われたが，HBV感染との関連性は認められず，感染因子が明らかにされずに現在に至っていた。

肝炎ウイルスによる肝疾患については，1989年にHCVが発見されて以来各地においてHCV感染状況についての調査[1~5]が実施され，献血者の抗体陽性率が示されるとともに，肝炎の多発地域においてHCV抗体陽性率が高率であったなどの報告がなされている。

今回，肝疾患多発地区であるT町（人口1万3千人）および，T町に近接し肝疾患死亡率が低率であるY町（人口9千人）の住民を対象にHCVコア抗体を測定する機会が得られ，その結果T町の肝疾患はHCV持続感染が原因である事が推定されたので報告する。

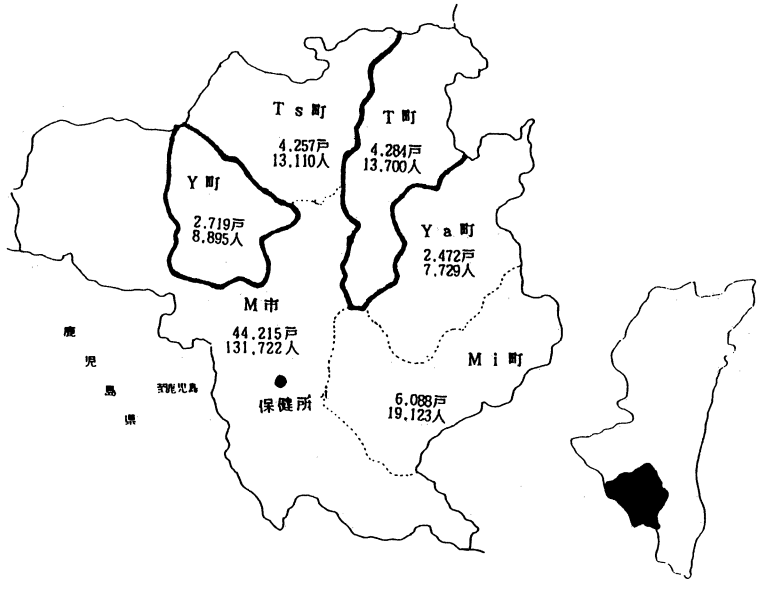
II　研究方法

調査対象は，平成5年度実施の老人保健法基本健診（40歳以上男女）および婦人の健康づくり事業による健診（18歳以上40歳未満の女性）受診者で，T町4,164人（男1,448，女2,716，平均年齢58.8歳），Y町3,014人（男1,099，女1,915，平均年齢60.3歳）である。対象者の主たる職業は農林業および自営業である。なおこれら基本健診および婦人の健康づくり健診の受診率は，T町が79.7%と26.2%，Y町が89.3%と58.2%であった。健診受診者に対しては対面法による輸血歴，肝疾患の既往歴等の有無の問診を行った。

肝炎ウイルス関連マーカーの測定として，HBVに関してはHBs抗原（RPHA法，Mycell RPHA；特殊免疫研究所，東京）を測定した。HCVに関しては，HCVコア抗体（以下CP抗体；SMITEST（HCV core抗体），住友金属工業，東京）をEIA法にて測定した。測定系を略述すると，HCVコア領域のアミノ酸配列から2種類のペプタイド，CP9[6]（コドン39–74）および

* 宮崎県都城保健所
2* 東芝病院臨床研究室
連絡先：〒885　宮崎県都城市上川東3丁目14–3
宮崎県都城保健所　日高良雄

図1　宮崎県都城保健所管内



CP14[7]（コドン5–40）を合成し，これらのペプタイドを固相として，被検血清中の抗体を結合させ，酵素標識抗IgGモノクローナル抗体で検出した。抗体価は吸光値で表現し，吸光値≧1.00を陽性とした。なおこの抗体と対比する意味で，第2世代HCV抗体（EIA法，イムチェックHCV–Ab；国際試薬）をT町対象検体4,164検体について測定した。

生化学的肝機能検査として，S–GPT（異常値≧35 IU/L）およびS–GOT（異常値≧40 IU/L以上）を測定した。

統計学的解析はx^2検定で行い，$p<0.05$を有意差ありとした。

Ⅲ　研究結果

1.　第2世代HCV抗体とCP抗体測定との比較

T町対象4,164人の第2世代HCV抗体index値とCP抗体の吸光値を対比した。その結果，表1に示すとおり第2世代HCV抗体index値とCP抗体吸光値は良く相関しており，第2世代HCV抗体検査による陽性検体の95.2%（890/935）がCP抗体吸光値≧1.00の活性を示し，第2世代HCV抗体陰性の97.0%がCP抗体吸光値<1.00を示した。このことからCP抗体の吸光値≧1.00をもってHCVコア抗体陽性（以下CP抗体陽性）として扱った。

表1　CP抗体価と第2世代HCV抗体価

HCV抗体価	例数	CP抗体価		
		<1.00	1.00≦<1.50	1.50≦
<1.0	3,229	3,133 (97.0)	59 (1.8)	37 (1.1)
1.0≦<2.0	50	23 (46.0)	14 (28.0)	13 (26.0)
≧2.0	885	22 (2.5)	13 (1.5)	850 (96.0)
総数	4,164	3,178	86	900

HCV抗体価：Index　　（　）：%
CP抗体価：吸光値

2.　HBs抗原陽性率およびCP抗体陽性率

HBs抗原陽性率はT町1.1%（45/4,164），Y町0.9%（26/3,014）であり，性・年齢別の比較でも両町間に有意の差は認められなかった（表2）。

他方CP抗体陽性率は，T町23.7%（986/4,164）に対しY町は2.7%（81/3,014）であり，T町が有意（$p<0.001$）に高率であった。性・年齢別の比較（表2）において，T町では40歳未満7.9%から70歳以上31.4%へと加齢とともにCP抗体陽性率が上昇しており，各年代いずれにおい

表2　性・年齢別対象およびCP抗体・HBs抗原陽性率

年齢		T町					Y町				
		対象	CP		HBs		対象	CP		HBs	
			抗体＋	(%)	抗原＋	(%)		抗体＋	(%)	抗原＋	(%)
男性	＜40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	40–49	259	34	13.1	8	3.1	164	0	0.0	3	1.8
	50–59	308	60	19.5	4	1.3	222	11	5.0	2	0.9
	60–69	558	162	29.0	3	0.5	425	19	4.5	4	0.9
	70≦	323	101	31.3	2	0.6	288	9	3.1	1	0.3
	合計	1,448	357	24.7	17	1.2	1,099	39	3.5	10	0.9
女性	＜40	417	33	7.9	2	0.5	276	4	1.4	6	2.2
	40–49	378	47	12.4	5	1.3	217	3	1.4	3	1.4
	50–59	507	114	22.5	8	1.6	340	6	1.8	2	0.6
	60–69	799	241	30.2	9	1.1	591	16	2.7	4	0.7
	70≦	615	194	31.5	4	0.7	491	13	2.6	1	0.2
	合計	2,716	629	23.2	28	1.0	1,915	42	2.2	16	0.8
総計	＜40	417	33	7.9	2	0.5	276	4	1.4	6	2.2
	40–49	637	81	12.7	13	2.0	381	3	0.8	6	1.6
	50–59	815	174	21.3	12	1.5	562	17	3.0	4	0.7
	60–69	1,357	403	29.7	12	0.9	1,016	35	3.4	8	0.8
	70≦	938	295	31.4	6	0.6	779	22	2.8	2	0.3
	合計	4,164	986	23.7	45	1.1	3,014	81	2.7	26	0.9

てもY町に比し有意（$p<0.001$）に高率であった。なおT町，Y町各々の男女別CP抗体陽性率を比較した結果では，Y町の50代男女（男5.0%，女1.8%）において有意差（$p<0.05$）が認められたほかは，各年代いずれにおいても男女の差は認められなかった。

CP抗体陽性率が高率であるT町について，6地区に分けてCP抗体陽性率を比較検討した。その結果，各地区のCP抗体陽性率は20.7%から25.8%と多少のばらつきがみられたが，どの地区でも20%以上とほぼ同程度に高率でありT町内での地域差はみられなかった。

3.　肝機能異常とCP抗体陽性率（40歳以上の者について検討）

肝機能異常と判定された者が，男ではT町23.3%（337/1,448），Y町13.8%（152/1,099）認められ，女ではT町12.4%(284/2,716)，Y町4.6%（75/1,915）認められた。男女ともT町の肝機能異常率が有意（$p<0.001$）に高率であった。

CP抗体陽性・陰性別に肝機能異常率（表3）を比較した。T町のCP抗体陽性者では男50.7%（181/357），女31.5%（188/596）が肝機能異常を示し，CP抗体陰性者の男14.3%，女5.6%に比し有意（$p<0.001$）に高率であった。この抗体陽性・陰性別の肝機能異常率の差は，Y町でも同様に認められた。なお，CP抗体陽性者における性別の肝機能異常率には，T町・Y町間の差は認められなかった。

肝機能異常と判定された者からCP抗体陽性者を除いて肝機能異常率をみた結果，T町，Y町ともに男が10.8%と12.4%，女が4.2%と4.1%で，両町間の男女毎には肝機能異常率の差はみられなかった。

またT町におけるCP抗体陽性者の性・年齢別の肝機能異常率を比較した結果，男女ともに40代が他の年代に比すとやや低率の傾向がみられたが，各年代間に有意差は認められなかった。

4.　輸血経験の有無とCP抗体陽性率

輸血経験の有無が不明の者を除く対象者（T町4,028人，Y町2,977人）の中で過去に輸血経験有りと答えた者がT町6.7%（269人），Y町7.2%（213人）認められた。両町間に有意差はなく，T町では男女間の差もみられなかった。

CP抗体陽性・陰性別に過去の輸血経験の有無

表3　CP抗体陽性・陰性別肝機能異常および輸血経験者の状況

	年齢	T町						Y町					
		CP抗体陽性			CP抗体陰性			CP抗体陽性			CP抗体陰性		
		対象	例数	(%)	対象	例数	(%)	対象	例数	(%)	対象	例数	(%)
肝機能異常	40–49	34	15	44.1	225	55	24.4	0	0	—	164	35	21.3
男	50–59	60	35	58.3	248	45	18.1	11	2	18.2	211	39	18.5
	60–69	162	82	50.6	396	43	10.9	19	9	47.4	406	42	10.3
	70≦	101	49	48.5	222	13	5.9	9	5	55.6	279	20	7.2
	総計	357	181	50.7	1,091	156	14.3	39	16	41.0	1,060	136	12.8
女	40–49	47	10	21.3	331	21	6.3	3	0	0.0	214	6	2.8
	50–59	114	37	32.5	393	27	6.9	6	0	0.0	334	23	6.9
	60–69	241	76	31.5	558	32	5.7	16	5	31.3	575	23	4.0
	70≦	194	65	33.5	421	16	3.8	13	2	15.4	478	16	3.3
	総計	596	188	31.5	1,703	96	5.6	38	7	18.4	1,601	68	4.2
輸血経験者	<40	33	5	15.2	383	20	5.2	4	1	25.0	266	17	6.4
	40–49	80	10	12.5	526	38	7.2	3	0	0.0	370	22	5.9
	50–59	174	16	9.2	613	35	5.7	17	2	11.8	539	29	5.4
	60–69	402	32	8.0	910	52	5.7	35	13	37.1	970	56	5.8
	70≦	294	22	7.5	613	39	6.4	22	5	22.7	751	68	9.1
	総計	983	85	8.6	3,045	184	6.0	81	21	25.9	2,896	192	6.6

について比較した（表3）。その結果輸血経験者の頻度が，CP抗体陰性者ではT町6.0%，Y町6.6%と差が認められなかったのに対し，CP抗体陽性者ではT町8.6%に対しY町25.9%であり，T町の輸血経験者の率が有意（$p<0.001$）に低い結果であった。またT町の年齢別の比較において，40歳未満群ではCP抗体陽性者の輸血経験者の率が陰性者の率に比し有意（$p<0.05$）に高率であったのに対し，40歳以上の各年齢群ではCP抗体の有無別に差が認められず，年代間の違いが認められた。

5.　肝疾患既往歴とCP抗体陽性率

肝疾患の既往については，その時期，受診状況等詳細についての検討が必要と思われたが，今回の対象者で肝疾患既往有りと答えた者が，T町8.8%（367/4,164），Y町2.7%（82/3,014）あり，T町はY町に比し有意（$p<0.001$）に高率であった。

既往歴の有無別にCP抗体陽性率を比較すると，T町では既往有りと答えた者のCP抗体陽性率が65.9%（242/367）と高率であり，既往無しと答えた者の陽性率19.6%（744/3,797）およびY町の既往有りと答えた者の陽性率15.9%（13/82）のいずれに対しても有意（$p<0.001$）に高率であった。特に60歳以上では75.0%（183/244）と高率で，60歳未満（48.0%）に比し有意（$p<0.001$）の差が認められた。

今回のT町対象者中，昭和47年にT町で多発した原因不明の肝疾患罹患者であったことが当時の記録から明らかな者が33人（男19人，女14人平均年令62.5歳）把握できた。これら33人のCP抗体陽性率は90.9%（30人）と非常に高率であった。

Ⅳ　考　　察

HCV関連抗体検査が行われるようになって，献血者で約1%のHCV抗体陽性者が認められるとの報告[1~3]や，肝疾患の多発を認めた地域において高頻度のHCV感染が認められたとの報告[4,5]がなされている。

今回肝疾患死亡率が高率であるT町と，対照として肝疾患死亡率が低率であるY町の2つの町において，HBVおよびHCV感染の実態についての調査を行った。その結果，HBV感染については，HBs抗原陽性率がT町1.1%，Y町0.9%と全国のHBVキャリア率と同程度であったが，HCV関連抗体陽性率については両町間に差が認められ，特に肝疾患死亡が高率を示したT町に

おいてHCVコア抗体であるCP抗体陽性率（23.7%）がY町の陽性率（2.7%）に比し有意（p<0.001）に高率であった。さらにT町の年代別CP抗体陽性率をみると，40代以降加齢とともに高率になり，60歳以上ではCP抗体陽性率が男29.9%，女30.8%と高率であった。これらCP抗体陽性者の肝機能異常率は抗体陰性者に比し有意に高率であり，また肝機能異常者からCP抗体陽性者を除いた異常率では，T町・Y町両町間の男女毎には差が認められなかったこと等から，T町住民における高頻度の肝機能異常にはHCV感染が大きく関与していると考えられた。

現在C型肝炎は，慢性化しやすく進行性の疾患であり，長期間の経過で肝硬変へ進展し高頻度に肝細胞がんを合併する[8~10]と考えられている。T町住民における高頻度のHCV感染が高率の肝機能障害に関与し，ひいてはT町の肝疾患死亡が高率であることの背景になっているものと考えられた。

HCVの感染経路としては，C型慢性肝疾患患者の約40%に輸血歴がみられるとの報告[2]があるように輸血による感染を主として，予防接種などの医療行為をはじめ病院等における汚染針の誤刺による感染[11,12]，夫婦間感染[13]，母子感染[14]や特殊な民間療法などHBVと同様の経路が考えられている。しかしHBVに比べ感染力は弱く，夫婦間感染や母子感染はまれと考えられており，またC型慢性肝疾患の50%で感染の経路を特定できない[15]といわれている。今回明らかにされたT町の高頻度のHCV感染の経路については，T町CP抗体陽性者における輸血経験者の頻度が対照としたY町に比し有意に低率であったことから，T町では輸血以外の感染因子が強く関与したために，HCV感染に対する輸血の関与度が相対的に低くでたものと考えられる。またT町の抗体陽性者における年齢別の輸血経験者の頻度が，40歳未満で高く高齢者で低率と差が認められたことから，高齢者ほど輸血以外の感染因子が相対的に強く影響していると考えられた。T町の肝疾患既往者，特に60歳以上の者においてCP抗体陽性率が75.0%と有意に高率であったことからも，T町において過去に輸血以外の感染因子が強く関与したと考えられる。T町では昭和47年に肝疾患が多発した記録があり，当時肝疾患に罹患したことが明かで今回調査できた33人中30人，90.9%がCP抗体陽性であったことは，当時の多発した肝疾患がC型肝炎であり，これが現在の肝疾患多発の一因ではないかと考えられた。輸血以外の感染経路としては，T町内におけるCP抗体陽性率に地域間差もなく，特定地域の医療行為や民間療法が主たる感染経路とも考えにくく不明である。今後家族内感染の有無など，さらに疫学調査による感染経路の調査検討が必要であると思われる。また今回の調査では若い年代のHCV関連抗体検査を実施しておらず，今後若年者に対する調査を行い，新たな感染が起こっていないかどうか確認したいと考えている。

安田ら[16]の報告では，第2世代のHCV抗体陽性献血者のうち，HCV血症が確認されるキャリアは約80%であり，さらにその60%はS-GPT異常を伴っているとされている。今回の調査でもT町CP抗体陽性者の男50.7%，女31.5%に肝機能異常が認められており，同様の状況が考えられる。現在報告されているC型肝炎の経過を考えると，CP抗体陽性で肝機能異常を示した住民では，C型慢性肝炎や肝硬変，肝細胞がんへの進展などが心配され，年齢や肝障害の程度にもよるが，これらの人々に対する早急かつ継続的な医療対応が必要であろう。また，肝機能異常を示さない無症候性HCVキャリアでもほとんどの者が何らかの肝組織異常を有している[17]と考えられており，今後PCR法によるHCV-RNA検索等の検討を行うとともに，これらの人々の経過を追っていきたい。

現在，地域の医師会，医療機関，地元医科大学，関係行政機関と連絡を取り，今後のフォロー体制づくりを行っており，ハイリスク者に対する腹部超音波検診を実施している。これらHCV関連抗体陽性者はもとより地域住民への肝炎に関する健康教育や事後検診を実施しながら，将来にわたってその経過を追っていく予定である。

肝疾患の多発する地域において健康診断項目にHCV関連抗体検査を組み込むことは，地域特性の把握やHCVキャリアを早期発見できること等その意義は高いと考えられる。

V　結　　語

1.　都城保健所管内の肝疾患多発地区である

T町の住民に対し，肝炎ウイルスマーカーを測定した。HBs抗原陽性率は1.1%と対照地区のY町(0.9%)と差がなかったが，HCVコア抗体(CP抗体)陽性率は，T町が23.7%とY町(2.7%)に比し有意（$p<0.001$）に高率であった。T町の肝疾患死亡率が高率である背景として，高頻度のHCV感染が関与していることが示唆された。

2. 感染経路については，今回の調査では特定できなかった。T町において昭和47年に多発した肝疾患がC型肝炎であることが認められ，その罹患者が現在の肝疾患多発の一原因となっていると考えられた。

3. CP抗体陽性者では高率に肝機能異常が認められ，これらの人々に対する継続的なフォローを実施していきたい。肝疾患の多発する地域において，HCV関連抗体を測定しその感染実態を把握することは，地域特性の把握や潜在的な患者の発見に有用であると考えられる。

本研究は，(財)地域社会振興財団，平成5年度長寿社会づくりソフト事業（特定事業）の助成を得て行われたものである。また，本研究の一部は，第53回日本公衆衛生学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり，本研究にご協力いただきました自治医科大学予防生態学教室，関係自治体の皆様ならびにCP抗体測定試薬を提供して下さいました住友金属工業に深謝いたします。

（受付　1995. 5. 2
採用　1995.11.15）

文　献

1) 日赤「輸血後非A非B肝炎対策等に関する研究班」報告，1990.
2) 袖山　健，清澤研道．C型肝炎の疫学・感染経路と感染成立の頻度．Modern Physician 1992; 12: 1356–1358.
3) 田中純子，他．供血者集団におけるHCV抗体，HBs抗原陽性率の特性についての検討．日本公衛誌 1993; 40: 540–546.
4) 中原正雄，山内真義，藤沢　洌．清水市興津地域に流行した非A非B型肝炎例におけるHCV抗体の検討．肝臓 1990; 31 (Suppl 1): 60.
5) 荒牧琢巳，他．猿島肝炎における長期追跡保存血清からみたHCV抗体の臨床的意義．肝臓 1991; 32: 125–130.
6) Okamoto H., et al. Antibodies Against Synthetic Oligopeptides Deduced from the Putative Core Gene for the Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection. Hepatology 1992; 15 (2): 180–186.
7) Nagayama R., et al. IgM Antibody to a Hepatitis C Virus Core Peptide (CP14) for Monitoring Activity of Liver Disease in Patients With Acute or Chronic Hepatitis C. J. Med. Virol. 1994; 42: 311–317.
8) 西岡久壽彌．肝細胞癌．肝胆膵 1992; 24: 73–81.
9) Tsukuma H., et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 1797–1801.
10) 清澤研道．C型慢性肝炎の予後．治療 1993; 75: 1125–1129.
11) Kiyosawa K., et al. Hepatitis C in Hospital Employees with needlestick injuries. Ann. Intern. Med. 1991; 115: 367–369.
12) Mitsui T., et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. Hepatology 1992; 16: 1109–1114.
13) Akahane Y., et al. Hepatitis C Virus Infection in Spouses of Patients with Type C Chronic Liver Disease. Ann. Intern. Med. 1994; 120 (89): 748–752.
14) Ohto H., et al. Transmission of Hepatitis C Virus from Mothers to Infants. N. Eng. J. Med. 1994; 330 (11): 744–750.
15) 袖山　健，清澤研道．HCV感染の疫学—HCVキャリアと感染経路．Medical Practice 1992; 9: 737–740.
16) 安田清美．HCV感染の臨床．治療 1992; 74: 2142–2145.
17) 飯野四郎，他．HCVキャリアの自然経過．治療 1993; 75: 1117–1123.

HIGH PREVALENCE OF HCV INFECTION IN A TOWN WHERE HIGH MORTALITY FROM LIVER DISEASE IS OBSERVED

Yoshio HIDAKA*, Yuriko HIRAMATSU*, Fumio TSUDA**

Key words: Chronic hepatitis type C, HCV core antibody, CP antibody, Seroepidemiological survey

It was recognized that the mortality rate from chronic liver diseases in town T was greater than 2 times the average for other areas of Miyazaki Prefecture. A seroepidemiological survey of the hepatitis viral markers, such as, HBs antigen (RPHA method) and CP antibody (EIA method) an HCV core antibody, was conducted among 7,178 residents both in town T and in its neighboring town Y. There was no difference in the rates of HBs antigen positives between town T (1.1%) and town Y (0.9%). However, the rates of CP antibody positives were 23.7% and 2.7% in town T and town Y, respectively. The former was significantly higher than the latter ($p<0.001$, Chisquare test). CP antibody positives are more likely to have abnormal liver function than negatives. These results clearly suggest that the rate of the residents with abnormal levels of liver function in town T was significantly higher than in town Y. Of 33 people who had a history of acute hepatitis in 1972, 30 tested positive for CP antibody. An epidemic of acute hepatitis in 1972 is speculated to have been caused by HCV infection, which in turn may account for the higher incidence of liver disease mortality in town T.

* Miyakonojo Health Center, Miyazaki Prefectural Government
** Department of Medical Sciences, Toshiba General Hospital