



の約1ヵ月後に精密検査を市民病院で行い、肝機能検査判定基準と精検結果を分析し、肝機能異常者に対する肝炎ウイルスマーカー追加検査の是非と問題点について考察した。

## II 方 法

### 1. 肝臓病検診の実施方法

#### 1) スクリーニング検査

肝疾患のスクリーニング検査として検診受診者全員に肝機能生化学検査 (GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP の測定) を行い, GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP のいずれかが基準値を越えた者 (GOT > 40 IU/L or GPT > 35 IU/L or  $\gamma$ -GTP > 50 IU/L; 以下, 肝機能異常者) に対し肝炎ウイルスマーカーの HCV 抗体と HBs 抗原の測定を追加した。

GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP の測定は日立7050型分析機を用いて行い, HCV 抗体の測定はダイナボット社「HCV・PHA」を用いた第2世代PHA法, HBs 抗原の測定は特殊免疫研究所「マイセルHBsAg」を用いたR-PHA法により行った。

#### 2) 精密検査

スクリーニング検査の結果, 要精密検査と判定された受診者に肝機能検査, 腹部エコー, 必要に応じてその他の検査を含んだ精密検査の依頼書をスクリーニング検査の結果とともに渡して, A 区内のN市民病院での精検受診を勧奨した。なお, すでに医療中の受診者や精検を希望しなかった受診者には精検依頼書は渡さなかった。N市民病院で精検を受けた受診者については, 検査結果と診断名および今後の方針が記入された精検結果回答書が保健所に返送された。今後の方針はN市民病院で継続医療が必要な症例, 他院 (主として地域の開業医) に紹介されて継続医療になった症例, 保健所等での保健指導と経過観察のみで良い症例の3つに分類された。

### 2. 要精密検査の判定基準

肝臓病検診開始後しばらくのあいだは, 精検結果から要精検の判定基準について検討する資料を得るため, 肝機能異常者 (GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP のいずれかが基準値を越えた者) 全員を精検の対象とした。肝機能異常者全員を精検の対象にすると精検数が多すぎて長期にわたってN市民病院だけで処理するのは困難であるため, 症例数の多い肝炎ウイルスマーカー陰性者については精検結

果がある程度蓄積された時点 (平成4年9月) で, 精検の依頼書発行を中止し, 神戸市の基本健診の判定基準による判定結果のみを郵送した。したがって, 要精検の判定基準として当初は「肝機能検査で異常を示した全員」としていたが, この時点から「肝機能検査で異常かつ肝炎ウイルスマーカー陽性の者」に変更された。なお, 神戸市の基本健診の判定基準は生化学検査結果に基づいており, 「GOT > 50 IU/L or GPT > 45 IU/L は要医療域, 40 IU/L < GOT  $\leq$  50 IU/L or 35 IU/L < GPT  $\leq$  45 IU/L で要医療域以外は要指導域,  $\gamma$ -GTP > 50 IU/L and GOT < 41 IU/L and GPT < 36 IU/L は医師の判断により要指導又は要医療とする」である。

統計学的解析は $\chi^2$ 検定で行い,  $p < 0.01$ を有意差ありとした。

## III 結 果

平成4年度, 平成5年度の肝臓病検診受診者はN区の住民3,120例 (男性897例, 女性2,223例; 年齢19~93歳, 平均54 $\pm$ 13歳) であり, スクリーニング時の肝機能異常者941例 (男性460例, 女性481例; 年齢20~91歳, 平均55 $\pm$ 12歳) に肝炎ウイルスマーカーの測定を追加した (表1)。検診受診者全体では女性が約7割を占めていたが, 肝機能異常者では女性が51%とやや女性の割合が小さくなっていった。検診受診者および肝機能異常者の平均年齢はあまり変わらず, 40歳代から60歳代が約8割を占めていた。392例に精密検査を指示し, N市民病院から精検結果回答書が返送された症例は270例 (男性115例, 女性155例; 年齢23~84歳, 平均59 $\pm$ 10歳) であった (表2)。表2で, 肝炎ウイルスマーカーが陽性であるにも関わらず, 精検が指示されていない者が存在しているのは, すでに医療を受けている者や精検を希望しなかった受診者には精検指示を行わなかったためである。この270例をHBs抗原, HCV抗体の有無により4群に分け, さらに基本健診の生化学検査結果に基づく判定基準によりGOTまたはGPTが要医療域の者, GOTまたはGPTが要指導域の者,  $\gamma$ -GTPのみ異常域の者に分類して精検結果の今後の方針や診断名等を分析し, 要指導, 要医療の判定基準の妥当性と肝炎ウイルスマーカー検査測定の有効性について検討した。

表1 検診受診者の性・年齢階級別分布と肝機能異常出現頻度

年齢階級	男				女			
	受診者	肝機能異常			受診者	肝機能異常		
		GOT or GPT 要医療域	GOT or GPT 要指導域	$\gamma$ -GTPのみ 異常域		GOT or GPT 要医療域	GOT or GPT 要指導域	$\gamma$ -GTPのみ 異常域
		症例数 (%)				症例数 (%)		
40歳未満	127(100)	24(19)	15(12)	33(26)	291(100)	9(3)	5(2)	8(3)
40～49歳	152(100)	29(19)	12(8)	52(34)	443(100)	18(4)	14(3)	38(9)
50～59歳	212(100)	27(13)	15(7)	76(36)	714(100)	53(7)	42(6)	102(14)
60～69歳	281(100)	26(9)	21(7)	93(33)	586(100)	53(9)	29(5)	71(12)
70歳以上	125(100)	6(5)	5(4)	26(21)	189(100)	7(4)	11(6)	21(11)
合計	897(100)	112(12)	68(8)	280(31)	2,223(100)	140(6)	101(5)	240(11)

表2 肝機能異常者における生化学検査結果による判定区分別のHCV抗体、HBs抗原陽性率及び肝炎ウイルスマーカー別の精検指示数、精検結果(判定)の内訳

肝機能異常者 (ウイルスマーカー受検者)	人数	肝炎ウイルスマーカー			
		B-C+ <sup>1)</sup>	B+C- <sup>2)</sup>	B+C+ <sup>3)</sup>	B-C- <sup>4)</sup>
		症例数 (%)			
GOT or GPT 要医療域	252(100)	80(31.7)	3(1.2)	1(0.4)	168(66.7)
GOT or GPT 要指導域	169(100)	31(18.3)	3(1.8)	1(1.6)	134(79.3)
$\gamma$ -GTPのみ異常域	520(100)	30(5.8)	10(1.9)	1(0.2)	479(92.1)
合計	941(100)	141(15.0)	16(1.7)	3(0.3)	781(83.0)
(精検)					
精検指示	392	112	16	2	262
精検結果回答	270	84	11	2	173
(判定)					
継続医療		64	5	1	29
経過観察		20	6	1	144
(生化学検査結果及び肝炎ウイルスマーカー区分別の精検結果判定の内訳)					
GOT or GPT 要医療域		44	2	1	45
継続医療		42[27] <sup>5)</sup>	1[1]	1[0]	13[6]
経過観察		2	1	0	32
GOT or GPT 要指導域		20	3	1	30
継続医療		13[9]	3[2]	0	7[5]
経過観察		7	0	1	23
$\gamma$ -GTPのみ異常域		20	6	0	98
継続医療		9[6]	1[0]	0	9[7]
経過観察		11	5	0	89

1) : HCV抗体のみ陽性の者

2) : HBs抗原のみ陽性の者

3) : HCV抗体, HBs抗原共に陽性の者

4) : HCV抗体, HBs抗原共に陰性の者

5) : [ ]は市民病院で継続医療になった症例数

スクリーニング時の肝機能異常者941例の内、 $\gamma$ -GTPのみ異常の者が520例と55%を占め、GOTまたはGPTが要医療域の者は252例で27%、要指導域の者は169例で18%であった(表2)。

HCV抗体陽性率はGOTまたはGPTが要医療域の者の約3割、要指導域の者の約2割を占めたが、 $\gamma$ -GTPのみ異常の者では6%とやや低く、肝機能異常者全体の15%を占めた(表2)。一方、HBs抗原陽性率は要医療域、要指導域ともに2%以下と非常に低かった(表2)。

肝機能異常者のうち、肝炎ウイルスマーカーの各カテゴリーにおいて精検が指示された頻度、精検結果が回収された頻度、さらに要継続医療と判定された頻度はHCV抗体のみ陽性の者では141例中112例(79%)、84例(60%)、64例(45%)であり、HBs抗原のみ陽性の者では16例中16例(100%)、11例(69%)、5例(31%)であり、HCV抗体、HBs抗原ともに陽性の者では3例中2例(67%)、2例(67%)、1例(33%)であり、HCV抗体、HBs抗原ともに陰性の者では781例中262例(34%)、173例(22%)、29例(4%)であった(表2)。したがって、肝機能異常者が精検を受け要継続医療となった頻度はウイルスマーカー陽性者160例中70例(44%)で、HCV抗体陽性者144例では65例(45%)、HBs抗原陽性者19例では6例(32%)であった(表2)。

精検結果が得られた270例から症例数の少ないHBs抗原陽性者を除いたHBs抗原陰性者257例についてHCV抗体陽性者(B-C+)84例とHCV抗体陰性者(B-C-)173例の精検結果の判定を比較した(表2)。GOTまたはGPTが要医療域の者で医療機関で継続医療を要した症例は(C+)は44例中42例(95%)、(C-)は45例中13例(29%)であり、GOTまたはGPTが要指導域の者で継続医療を要した症例は(C+)は20例中13例(65%)、(C-)は30例中7例(23%)と、要医療域のみならず要指導域でもHCV抗体陽性の方が継続医療を要した率が有意に高かった( $p < 0.01$ ; 表2)。 $\gamma$ -GTPのみ異常の者で継続医療を要した症例は(C+)は20例中9例(45%)、(C-)は98例中9例(9%)と、やはりHCV抗体陽性の方が継続医療を要した率が高く、HCV抗体陰性者では継続医療を要した割合は非

常に低かった( $p < 0.01$ ; 表2)。市民病院で継続医療を要した割合についてもHCV抗体陽性の方が有意に高かった( $p < 0.01$ ; 表2)。

HCV抗体陽性者84例の内、「要継続医療」とされた者は、精密検査時GOTまたはGPTに異常を認めたり、腹部エコーで異常所見を認めた症例64例で、C型慢性肝炎と診断された者が50例で最も多く、この内スクリーニング時にGOTまたはGPTに異常を示した者が47例と大部分を占めたが、 $\gamma$ -GTPのみ異常の者も3例あった。肝硬変にまで進展している症例も2例あり、その他胆道系疾患(6例)や肝血管腫等(3例)を合併する症例等があった。一方、HCV抗体陽性者で「要継続医療」とされなかった者(20例)は、精密検査時GOTまたはGPTや腹部エコーで異常を認めない非活動性のウイルスクリア(15例)やすでにHCV-RNAが陰性化しているHCV感染既往者(1例)、軽度の肝機能異常を認めるが、アルコール性肝障害(2例)や脂肪肝(1例)が原因と考えられる症例、高齢の非活動性慢性肝炎の症例(1例)等であった。

スクリーニング時GOTまたはGPTが要指導域以上のHCV抗体陽性者で市民病院で継続医療となった症例は36例で、その内インターフェロン治療の適応のあった者が11例あり、現在4例が実際インターフェロン治療を受けている。インターフェロン治療の適応の目安はGOTまたはGPTが基準値の2倍以上を示し、活動性の慢性肝炎が疑われる症例で肝硬変がなく、65歳以上の高齢者や重篤なインターフェロンの副作用が生じる可能性のある者を除いた者で、最終的に肝生検で慢性活動性肝炎と診断された症例である。インターフェロン治療の適応とされなかった者は、GOT、GPTがそれほど高くなく、非活動性と判定された症例とすでに肝硬変まで進展している症例、65歳以上の高齢者や重篤なインターフェロンの副作用が生じる可能性のある症例であった。

HBs抗原陽性者11例の内、「要継続医療」とされた者5例では、B型慢性肝炎が3例、肝硬変が1例あった。HBs抗原陽性者で「要継続医療」とされなかった者6例は、非活動性のウイルスクリアであった。

HCV抗体、HBs抗原ともに陽性の者2例で「要継続医療」とされた者はC+B型の慢性肝炎

1例で、「要継続医療」とされなかった者は、非活動性のウイルスキャリア1例であった。

ウイルスマーカー陰性者173例の内医療機関での継続医療を要した症例29例のうち最も多かったものは胆石、胆嚢炎、胆嚢ポリープ等の胆道系疾患14例であり、GOTまたはGPTが要指導域の者（5例）や、 $\gamma$ -GTPのみ異常の者（6例）にもみられたが、胆道系疾患以外の者ではほとんどがGOTまたはGPTが要医療域を示していた。

一方、ウイルスマーカー陰性で「要継続医療」とされなかった症例144例の内最も多かったものは、精密検査時には肝機能異常を示さず、異常なしと診断された症例72例で、次に多かったものは脂肪肝30例とアルコール性肝障害27例であった。

#### IV 考 察

A区内には公的医療機関がN市民病院1病院しかなく、腹部エコーを含む精検処理数に限界があったため、症例数の多いウイルスマーカー陰性の肝機能異常者については精検数がある程度蓄積された時点でN市民病院での精密検査の指示を中止したことで、N市民病院以外のかかりつけ医を受診した肝機能異常者については詳しい精密検査結果回答書の返送を依頼していなかったことから、今回の肝臓病検診でN市民病院から精密検査結果回答書が得られた症例は肝機能異常者の一部であるが、HCV抗体のみ陽性の者では141例中84例（60%）、HBs抗原のみ陽性の者では16例中11例（69%）、HCV抗体、HBs抗原ともに陽性の者では3例中2例（67%）とウイルスマーカー陽性者については6割以上の精検結果が得られており、ウイルスマーカー陰性者では781例中173例（22%）と精検結果の得られた症例の割合はやや少ないが、肝炎ウイルスマーカーの各カテゴリーにおいて肝機能異常者全体と精検結果の得られた症例を比較して、いずれも女性が約5割から6割で、40歳代から60歳代が約8割以上を占めており、性別、年齢構成に大きな偏りを認めないので、肝炎ウイルスマーカーの各カテゴリーの精検結果は同じカテゴリーの肝機能異常者全体についての傾向を反映していると考えられる。

肝機能生化学検査が異常値を示す場合、生化学検査の判定基準では要指導域でもHCV抗体陽性

者では医療機関で継続医療を要する率が高い。肝細胞癌やウイルス性慢性肝疾患におけるC型、B型別頻度をみると最近10年ではC型が圧倒的に多くなっている<sup>8)</sup>。したがって、保健所等の肝疾患のスクリーニング検査を行っているところでも肝機能異常者で肝炎ウイルスマーカーの検査を希望する者に対してHBs抗原、HCV抗体を含んだウイルスマーカー検査を追加できるような体制を作る事は医療機関で継続医療を要する肝炎ウイルスマーカー陽性者を確実に医療につなげる上で有用であると考えられる。その結果、HCV抗体陽性者に積極的にインターフェロン治療を実施することにより、肝硬変や肝癌の発生予防が期待されるだけでなく、インターフェロン治療ができなかった症例やインターフェロン治療の効果がみられなかった症例についても医療機関で定期的な検査を受けることにより、肝硬変や肝癌の早期発見、早期治療を行う2次予防の効果が期待される。

次に、肝機能異常者に肝炎ウイルスマーカーを追加する場合の問題点について述べる。

第一に、ウイルスマーカー陽性者については、結果説明と指導に十分時間をとれるように検診と事後指導の体制を組む必要がある。また、受診者のプライバシー保護についても配慮が必要である。

第二に、肝炎ウイルスマーカー陽性の要継続医療者1例発見に要する費用効果について検討する必要がある。今回の肝臓病検診のように肝機能異常者のうちのウイルスマーカー陽性者のみを精密検査の対象とした場合、HCV抗体陽性者、HBs抗原陽性者ともに精検を行うと肝炎ウイルスマーカー陽性の要継続医療者1例発見に要する費用は48,914円であり、肝機能異常者全員を精密検査の対象にした場合にかかると考えられる費用208,403円と比較すると、費用効果の点で前者の方式が優れている（表3）。HCV抗体陽性者だけに精検を行うことも可能であるが、HCV抗体検査試薬に比較してHBs抗原検査試薬の価格が10分の1以下と安価であることからHCV抗体陽性の要継続医療者1例発見に要する費用は49,304円とほとんど変わらない（表3）。したがって、HBs抗原陽性の要継続医療者も拾いあげることのできるHCV抗体陽性者、HBs抗原陽性者と

表 3 肝機能異常者からウイルスマーカー陽性の要継続医療者 1 例発見する為に要する費用

肝機能異常者のウイルスマーカー陽性率= $v \times 100\%$ とする。

肝機能異常のあるウイルスマーカー陽性者が精検を受け要継続医療となる頻度= $\alpha \times 100\%$ とする。

1 件当たりのウイルスマーカー検査料=C 円とする。

HCV 抗体, HBs 抗原両者を測定した場合

$C_1$  円 = HCV 抗体検査試薬 917 円 + HBs 抗原検査試薬 80 円 + サンプルチューブ 6 円 = 1,003 円

HCV 抗体のみ測定した場合

$C_2$  円 = HCV 抗体検査試薬 917 円 + サンプルチューブ 6 円 = 923 円となる。

1 件当たりの精密検査料 = 15,500 円 (肝機能生化学検査 12 項目, HCV 抗体, HBs 抗原, AFP, 腹部エコー検査) とする。

ウイルスマーカー陽性の要継続医療者 1 例発見の費用=Y 円とする。

肝機能異常者のうちのウイルスマーカー陽性者のみを精密検査の対象とした場合

$Y_a$  円

= (C 円  $\times$  肝機能異常者数 + 15,500 円  $\times$  肝機能異常者数  $\times v$ )  $\div$  (肝機能異常者数  $\times v \times \alpha$ )

= C 円  $\div$  ( $v \times \alpha$ ) + 15,500 円  $\div \alpha$  .....(1)

肝機能異常者全員を精密検査の対象とした場合

$Y_b$  円

= 15,500 円  $\times$  肝機能異常者数  $\div$  (肝機能異常者数  $\times v \times \alpha$ )

= 15,500 円  $\div$  ( $v \times \alpha$ ) .....(2)

HCV 抗体陽性者, HBs 抗原陽性者両者ともに精検を行う場合

(1) 式, (2) 式において  $v=0.17, \alpha=0.44, C_1=1,003$  であるから

$Y_{a1}$  円 = 48,914 円

$Y_{b1}$  円 = 208,403 円

HCV 抗体陽性者のみに精検を行う場合

(1) 式, (2) 式において  $v=0.15, \alpha=0.45, C_2=923$  であるから

$Y_{a2}$  円 = 49,304 円

$Y_{b2}$  円 = 229,630 円

もに精検を行う方式をとるべきである。また、ウイルスマーカー陽性率、特に HCV 抗体陽性率は地域によって差があり、1 例発見に要する費用は表 3 の(1)式に示すように、肝機能異常者のウイルスマーカー陽性率が高いほど少なくともすむので、肝炎ウイルスマーカーを追加する検診は肝癌や慢性肝疾患の多い地域から導入する方が効率が良いと考えられる。肝機能異常者の中でも、 $\gamma$ -GTP のみ異常を示す者より HCV 抗体陽性率が高い GOT または GPT に異常を認める者に絞ってウイルスマーカーを追加する方がより効率的であるが、スクリーニング時に GOT または GPT に異常を認めない慢性肝炎例も少数存在するので、この場合、 $\gamma$ -GTP のみ異常を示す者に、定期的な検診受診を勧奨する必要があると思われる。

$\gamma$ -GTP のみ異常を示すウイルスマーカー陰性者では保健所等での保健指導と経過観察のみで良

い症例が 9 割以上を占め、そのうち半数以上は一過性の異常で精密検査時には肝機能に異常を認めなかった。精密検査時にも継続して異常を認めた症例では脂肪肝やアルコール性肝障害など生活習慣の改善が重要な疾患が中心であり、保健所で生活指導やフォローアップをしていく必要があると考えられる。

本論文の要旨の一部は、第 53 回日本公衆衛生学会総会 (1994 年, 鳥取市) において発表した。

本研究にご協力いただきました神戸市長田保健所, 神戸市立西市民病院, 神戸市環境保健研究所の職員の皆様に深謝いたします。

(受付 '95. 5. 2)  
(採用 '96. 6. 19)

文 献

- 1) 厚生省保健医療局疾病対策課. 成人病のしおり. 東京: 社会保険出版社, 1994.
- 2) Choo QL et al. Isolation of cDNA clone derived from

- a blood-borne, non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
- 3) Kuo G et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.
  - 4) Saito I et al. Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6547-6549.
  - 5) Kaklamani E et al. Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. *JAMA* 1991; 265: 1974-1976.
  - 6) Tsukuma H et al. Risk factor for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797-1801.
  - 7) 松下栄紀, 他. 肝細胞癌とHCV. C型肝炎 update 基礎から臨床まで. 鈴木 宏, 古田精市, 編. 東京: 中外医学社, 1994; 145-150.
  - 8) 清澤研道. C型肝炎の疫学, 感染経路, 自然経過—日本の統計を中心に—. *臨床成人病* 1994; 24: 695-700.
  - 9) 鵜浦雅志, 他. C型肝炎ウイルス感染と肝癌. 診断と治療 1994; 82: 1943-1947.
  - 10) 神戸市衛生局. 平成2年衛生統計年報. 1991; 44.
  - 11) 神戸市長田保健所. 肝臓病検診事業報告書. 1993.
  - 12) 飯野四郎編. C型肝炎の最新ガイド. 東京: 南光堂, 1994.
  - 13) 林 紀夫, 他. 慢性C型肝炎のインターフェロン治療. 診断と治療 1994; 82: 1911-1915.
  - 14) Tsubota A et al. Factors predictive of response to interferon- $\alpha$  therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1994; 19: 1088-1094.
  - 15) Okada S et al. The degree of variability in the amino terminal region of the E2/NS1 protein of hepatitis C virus correlates with responsiveness to interferon therapy in viremic patients. *Hepatology* 1992; 16: 619-624.
  - 16) 日野邦彦, 安田清美. グリチルリチン療法. *Biother* 1993; 7: 931-936.
  - 17) 森脇久隆, 他. 非代償性肝硬変治療法の進歩. 日本臨床 1994; 52: 192-196.
  - 18) Moriwaki H et al. Survival rate of cirrhotic patients after the first episode of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Jpn*, 1992; 27: 159.
  - 19) 広岡 昇, 他. 肝細胞癌の早期診断と対策. 日本臨床 1994; 52: 69-74.
  - 20) 松代有司, 他. 肝細胞癌の早期診断における超音波映像下組織生検の有用性について. 日消会誌 1993; 90: 655-664.
-