

平成13年度厚生科学研究費補助金

(21世紀型医療開拓推進研究事業)

**「肝がんの発生予防に資する
C型肝炎検診の効果的な実施に関する研究」**

－ C型肝炎検診の実施方法の確立に向けた検討－

中間報告書

平成13年12月

主任研究者 吉澤 浩司 (広島大学医学部衛生学)

1. はじめに

わが国には、C型肝炎ウイルスの持続感染者（C型肝炎ウイルスキャリア）が、100万人から200万人存在すると推定されているが、C型肝炎は自覚症状がないことが多いため、自分自身が感染していることを自覚しないまま、社会に潜在している例が多く、感染者の中から肝硬変や肝がんへ移行する場合があることが明らかになってきた。

こうした状況の中、専門家からなる「肝炎対策に関する有識者会議」が旧厚生省内に設置され、約5ヶ月にわたる議論が重ねられた結果、平成13年3月30日に報告書がまとめられ、公表された。

この報告書の中で、国民が自身のC型肝炎ウイルス感染の状況を認識し、その結果に基づき必要な相談指導や医療を受けることが重要であり、健康診断等において実施されるスクリーニング検査がその重要なきっかけになることが指摘されている。

また、近年の診断、治療法の進歩を踏まえて、一度の検査で診療の必要性が高いC型肝炎ウイルスキャリアを効率よく発見し、適切な診療を受ける機会を確保できるような、スクリーニング検査の方法についても速やかに研究を進める必要があるとされている。

本研究班は、C型肝炎ウイルスキャリアの発見から健康管理、治療に至る一連の対策に係る指針の確立を目的としているが、この有識者会議の報告書の指摘に基づき、健康診断等の場での簡便、安価、かつ精度の高いC型肝炎ウイルスキャリア発見のための検査（以下、C型肝炎ウイルス検診と記す）の手順について、これまでに行ってきた研究の成果をもとに具体化するための検討を行ったので、中間報告としてとりまとめた。

2. これまでの研究成果

「肝炎対策に関する有識者会議」報告書の中で、地域や職域における

現行の健康診断等の仕組みが活用できるかどうかについても引き続き検討していく必要があると指摘されているが、我々は、これまでに、以下のことを明らかにしてきた。

- ①我が国の一般健常者集団（供血者、地域住民等）における年齢階級別にみたC型肝炎ウイルスの感染率を調査し、我が国における肝がん死亡の増加と、C型肝炎ウイルス感染率の高い年齢集団の肝がん年齢への到達とが軌を一にしていること。
- ②我が国の一般健常者集団（供血者、地域住民等）では新たな感染によるC型肝炎ウイルスキャリアの発生は極めて低率に止まっていること。
- ③従って、C型肝炎ウイルス検診を推進するに際しては、C型肝炎ウイルスに現在「感染している」か、現在「感染していない」かを同定する正しい検査を1回行えばよいこと。
- ④C型肝炎ウイルスキャリア発見のための簡便、安価、かつ精度の高い検査の手順を提示するとともに、発見されたC型肝炎ウイルスキャリアの健康管理に関する方策を提示したこと。
- ⑤献血を契機に発見された自覚症状を伴わないC型肝炎ウイルスキャリアの肝病態を明らかにし、この集団を前向きに追跡することにより慢性肝炎から肝硬変、肝がんへ進展する例を見出したこと。
- ⑥自覚症状を伴わないC型肝炎ウイルスキャリアと、慢性肝疾患患者として通院又は入院中の症例の肝病態の年次推移を集計し、数理モデルにあてはめることによりC型肝炎ウイルスキャリアの自然史を提示したこと。
- ⑦広島県内の28市町村、岩手県内の20市町村において、40歳以上の地域住民、それぞれ50,142人、76,253人を対象として、C型肝炎ウイルスに現在「感染している」か、現在「感染していない」かを正しく判定することのできる検査手順を明らかにし、実施に移した

こと。

- ⑧広島県と岩手県において、かかりつけ医と肝臓専門医との連携推進がC型肝炎対策に有効であることを明らかにしたこと。

3. C型肝炎ウイルス検診のあり方について

C型肝炎ウイルスキャリアに対する一連の対策を実施するに当たっては、現在の科学的知見に照らしてその妥当性や効果等についての十分な検討が求められ、また、現在行われている健康診断等の仕組みを活用するにあたっては、社会全体からの視点、例えば費用対効果等の資源の効果的な配分についても勘案しながら検討していく必要があると思われる。

これらの課題を念頭に置きつつ、現行の健康診断等の仕組みの中で多くの対象者を効率よくスクリーニングする方法として、C型肝炎ウイルス検診導入について検討した場合、以下のようなことが考えられる。

- ①これまでの諸家の報告ともあわせて検討した場合、C型肝炎ウイルスキャリアは感染した年齢に関わらず、40歳前後以降に肝炎の病態が進展し、50歳代の終わりから60歳代の初めにかけて肝発がんをきたすことが多いこと（図1）、また、全国規模でみた場合、肝がん患者数のピークは60歳代にみられること（図2）、（図3）などから、対策として、肝炎の病態が進展し始める年齢層を起点として、肝がん患者数が最も多い年齢層に重点を置いたC型肝炎ウイルス検診を導入する必要があると考えられる。そのため、まずは、40歳前後から70歳までの年齢層が、C型肝炎ウイルス検診の対象として優先度が比較的高いものと考えられる。

一方、地域住民を対象とした健康診断の仕組みとしては、老人保健法に基づく基本健康診査があるが、これは、対象とする年齢が40歳以上であることから、これまで我々が検討してきた対象年齢と一致しており、これまでの研究成果が十分活用可能であると考えられる。

図1 輸血によるC型肝炎感染年齢と肝がん発生時年齢
 - 52症例 輸血の時期：1949～1979年 -

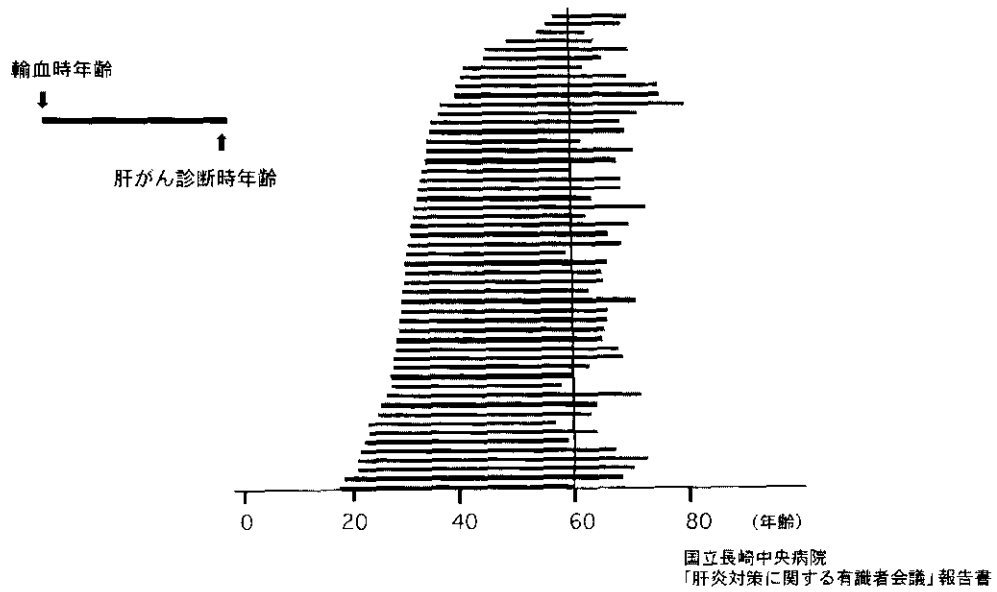
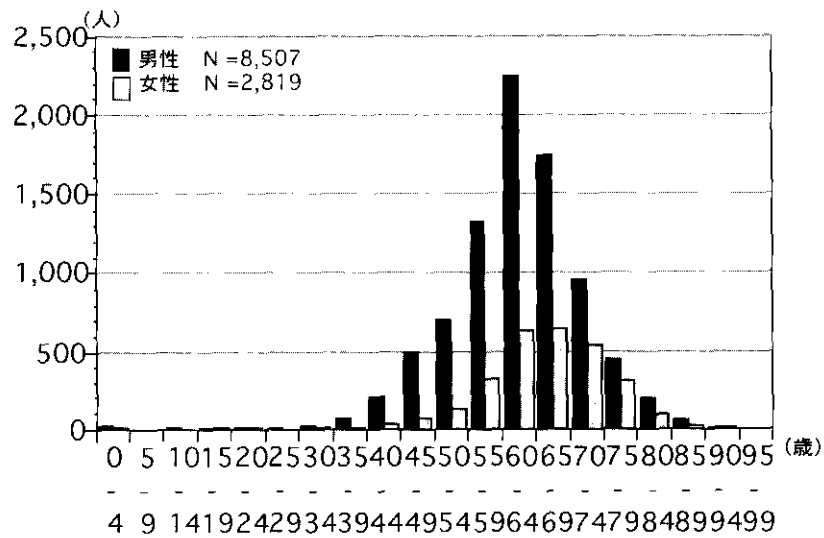
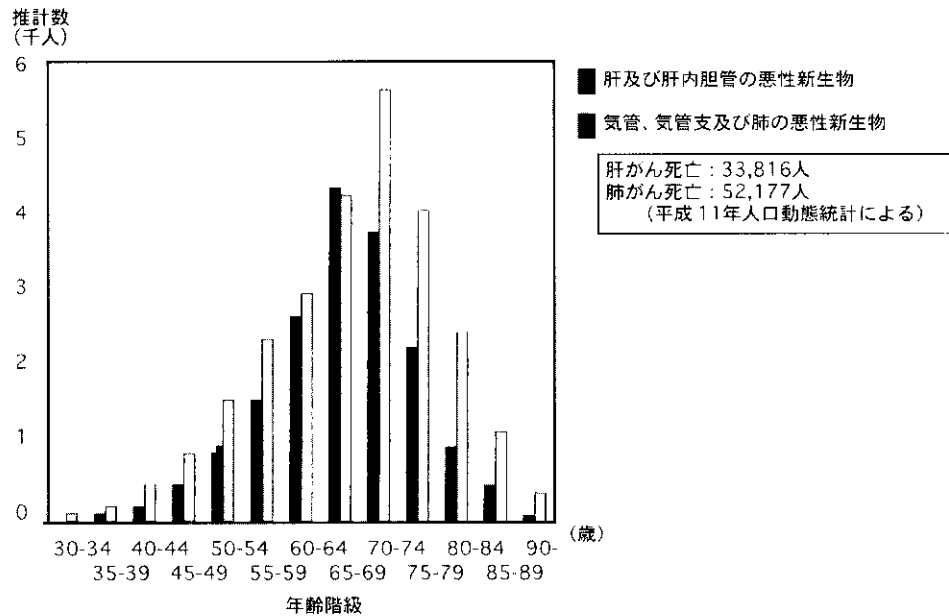


図2 臨床的に原発性肝がんと診断された年齢



(社) 日本肝臓学会一肝がん白書、pp18-22、平成11年4月。

図3 肝がんと肺がんにおける推計総患者数
(入院+外来) (平成11年10月患者調査)



② C型肝炎ウイルス検診を推進するに際しては、C型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性例の中には、C型肝炎ウイルスキャリアの他に、一過性の感染経過後ウイルスが体内から排除され、HCV抗体のみが検出される例 (感染既往例) も混在すること、および、新たな感染によるC型肝炎ウイルスキャリアの発生は極めて低率に止まること (表1) から、一回の検査でC型肝炎ウイルスに現在「感染している」か、現在「感染していない」かまでを正しく判定する検査体制の整備が必要であると考えられる。

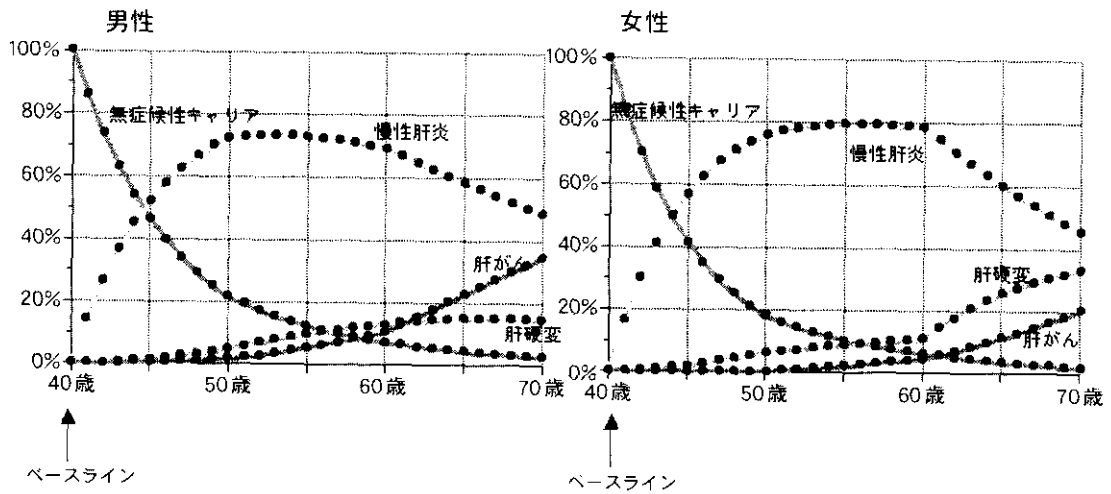
表 1 HCVキャリアの新規発生率

	供血者		定期健康診断 受診者	障害者・老人福祉 施設入所者
	広島	大阪		
観察期間	'92.2~'95.1	'92.2~'97.7	'92.4~'95.3	'88~'92
対象者	114,266	448,020	3,079	678
HCV抗体 陽転者数	227	NT	5	0
HCV RNA 陽転者数	3	41	0	0
観察人年	168,726	1,095,668	5,786	2,712
新規発生率 10万人年対 (95%CI)	1.78 (0.37-5.20)	3.48 (2.18-5.28)	0 (0-0.64)	0 (0-1.3)

③全国的に一齐に40歳から70歳までの年齢層を対象としたC型肝炎ウイルス検査を実施することは、本検査を契機に発見される多数のC型肝炎ウイルスキャリアの受け入れ体制等も含めて、物理的にも容易なことではないと考えられる。そのため、希望者全員が検診の機会を一定期間内に必ず得ることのできる仕組みを検討する必要がある。一方、40歳から70歳までを対象としたC型肝炎ウイルスキャリア（慢性肝炎の発症、肝硬変及び肝がんへの進展なし）の自然史モデルにおいて、5年以内に肝がんを発症することはほとんど認められないことから（図4）、C型肝炎ウイルス検診の実施にあたっては5歳間隔の「節目検診」を主体とし、5年間をかけて順次実施することが妥当であると思われる。

図4 40歳の時点、無症候性キャリア100をベースラインとした場合の
各病態への推移率

—数理モデルによるHCVキャリアの自然経過—



④ これまで行ってきた自覚症状を伴わないC型肝炎ウイルスキャリアの肝病態の研究の結果、慢性肝炎から肝硬変、肝がんへ進展する例もあること（図5）、（図6）、C型肝炎ウイルスキャリア集団では、肝炎ウイルスに感染していない同年代の集団と比べてGPT値の異常を示す比率が高いことが明らかになったこと（表2-a、2-b、図7-a）から、「節目検診」の対象となっていない（節目としての5歳間隔の峽間に位置する）年齢層の約10%を占めている、「現に肝機能異常

図5 1993年と1997年の時点で臨床診断の集計が可能であった
211例の臨床診断の変化 <広島肝炎調査研究会>

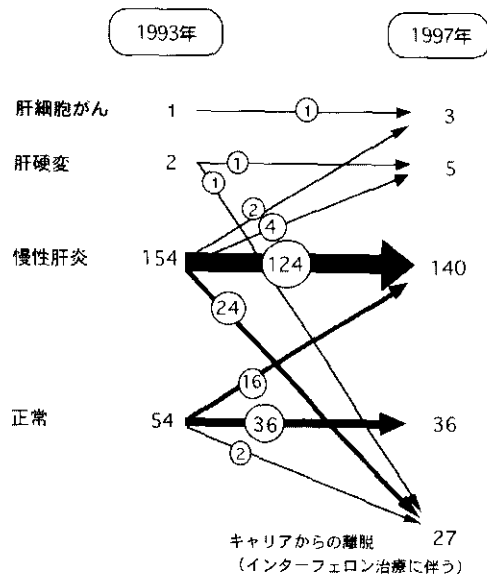


図6 HCVキャリア受診医療機関へのアンケート調査結果 -2000年度-

＜岩手県＞

調査年月日： 2000年10月16日から2000年12月15日

対象者： HCVキャリア 73人

結果：(1)初診時の診断名は、
慢性肝炎 76.9%
HCVキャリア 11.5%
肝硬変 0.0%

(2)経年変化

初診時慢性肝炎 22人 → 肝硬変 3人(経過観察平均66.2ヶ月)
肝がん 1人(経過観察平均50.0ヶ月)

を有している例」(図7-b)や、「過去に肝機能異常を呈したことのある例」については、「肝機能異常のない例」に比して検査の優先度が高いと考えられる。従って、このような例に対しては、節目検診の年齢にあたらなくても、何らかの形で優先して、正しいC型肝炎ウイルス検査を1回実施することが望ましいと考えられる。

表2-a HCVキャリアのGPT値異常率(40U/l以上)

-岩手県予防医学協会、1996.4~2001.3-

年齢	全 体		男 性		女 性	
	HCV陽性者数	GPT値40U/l以上(%)	HCV陽性者数	GPT値40U/l以上(%)	HCV陽性者数	GPT値40U/l以上(%)
40~44	45	21 (46.7)	34	17 (50.0)	11	4 (36.4)
45~49	69	35 (50.7)	45	29 (64.4)	24	6 (25.0)
50~54	105	48 (45.7)	60	34 (56.7)	45	14 (31.1)
55~59	85	37 (43.5)	38	20 (52.6)	47	17 (36.2)
60~64	125	64 (51.2)	37	28 (75.7)	88	36 (40.9)
65~69	178	72 (40.5)	71	41 (57.8)	107	31 (29.0)
70~	212	83 (39.2)	93	43 (46.2)	119	40 (33.6)
計	819	360 (44.0)	378	212 (56.1)	441	148 (33.6)

表2-b HCV陰性かつHBs抗原陰性者のGPT値異常率(40U/l以上)

-岩手県予防医学協会、1日ドック受診者1996.4~2001.3-

年齢	全 体		男 性		女 性	
	検査数	GPT値40U/l以上(%)	検査数	GPT値40U/l以上(%)	検査数	GPT値40U/l以上(%)
40~44	4,907	945 (19.3)	3,078	900 (29.2)	1,829	45 (2.5)
45~49	5,785	1,020 (17.6)	3,597	920 (25.6)	2,188	100 (4.6)
50~54	7,945	1,148 (14.5)	4,621	951 (20.6)	3,324	197 (5.9)
55~59	5,622	691 (12.3)	2,989	500 (16.7)	2,633	191 (7.3)
60~64	6,010	680 (11.3)	3,049	486 (15.9)	2,961	194 (6.6)
65~69	5,193	459 (8.8)	2,697	308 (11.4)	2,496	151 (6.1)
70~	4,125	287 (6.7)	2,483	221 (8.9)	1,642	66 (4.0)
計	39,587	5,230 (13.2)	22,514	4,286 (19.0)	17,073	944 (5.5)

図7-a C型肝炎ウイルスキャリアのS-GPT値の分布

— 広島県赤十字血液センター —

1994年6月～2001年4月（延べ978,424本）
 新規供血者104,082例のうち下記の条件を満たす
 HCVキャリア201例
 年齢 : 30歳以上
 HBs抗原 : 陰性
 HTLV-1抗体 : 陰性

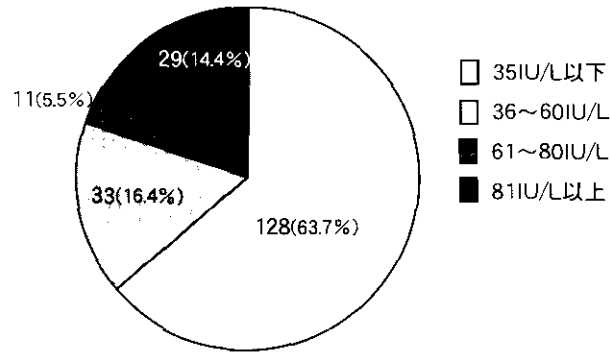
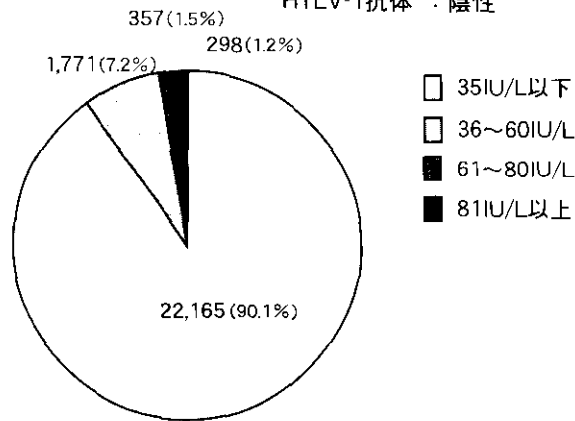


図7-b 初回供血者のS-GPT値の分布 — 広島県赤十字血液センター —

1994年6月～2001年4月（延べ978,424本）
 新規供血者104,082例のうち
 下記の条件を満たす24,591例
 年齢 : 30歳以上
 HBs抗原 : 陰性
 HTLV-1抗体 : 陰性



なお、感染経路や予後等を考えると、B型肝炎ウイルスキャリアも念頭に置いて対応すべきであり、C型肝炎ウイルス検査を行なう際には、B型肝炎ウイルス検査についてもあわせて実施することが望ましいと考えられる。しかしながら、B型肝炎ウイルス感染の有無を確実に診断するためには、B型肝炎ウイルス検査に加え、臨床経過などについても十

分に考慮して判断する必要がある。また、B型肝炎ウイルスについては、稀ではあるものの新たな感染の可能性もあるので、受診者に対しては、その旨、十分に説明することが重要である。

4. 効果的なC型肝炎ウイルス検診の実施法について

1) C型肝炎ウイルス抗体（HCV抗体）陽性の意義

ある集団を対象として、ある一時点でHCV抗体の検査を行なった場合、HCV抗体陽性と判定される集団の中には、C型肝炎ウイルスキャリア（現在「ウイルスに感染している」例）と、感染既往例（HCV抗体陽性ではあるものの、現在「ウイルスに感染していない」例）とが混在する。

一般に、C型肝炎ウイルスキャリアでは、肝臓で増殖し、血中に持続的に放出されるウイルスによる免疫刺激に生体がさらされ続けていることから高力価のHCV抗体が検出される（これをブースター効果と呼ぶ）。

これに対して、感染既往例では、ウイルスが体内から排除された時期（C型肝炎ウイルス感染からの治癒）を起点として生体に対するウイルスの免疫刺激が終了し、HCV抗体価は長い期間をかけて徐々に低下することから、一般に、中力価、ないし低力価のHCV抗体が検出される。

一方、中力価のHCV抗体価を示す集団の中には、その原因は必ずしも明らかではないものの、C型肝炎ウイルスキャリアも混在することが明らかとなっている（図8、図9）。

この特性を理解・応用することにより、簡便、安価、かつ精度の高いC型肝炎ウイルスキャリア発見のための検査手順を組み立てることが可能となる。

図8 HCV抗体価とHCV RNA検出結果

— 広島県赤十字血液センター —

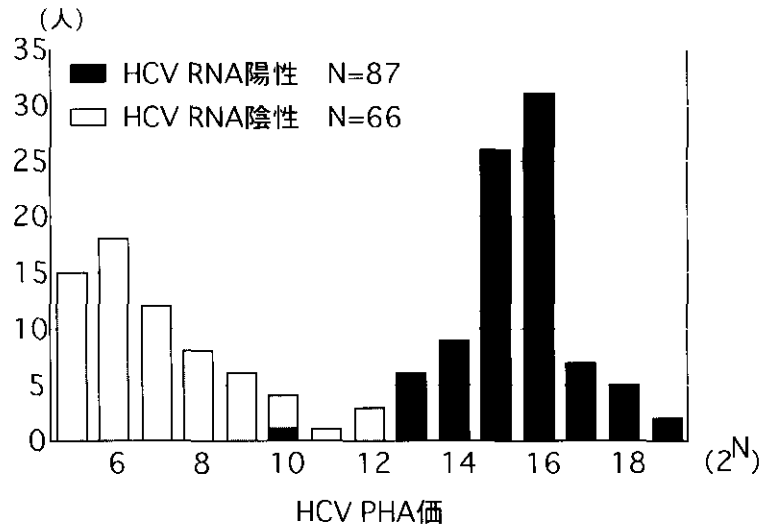
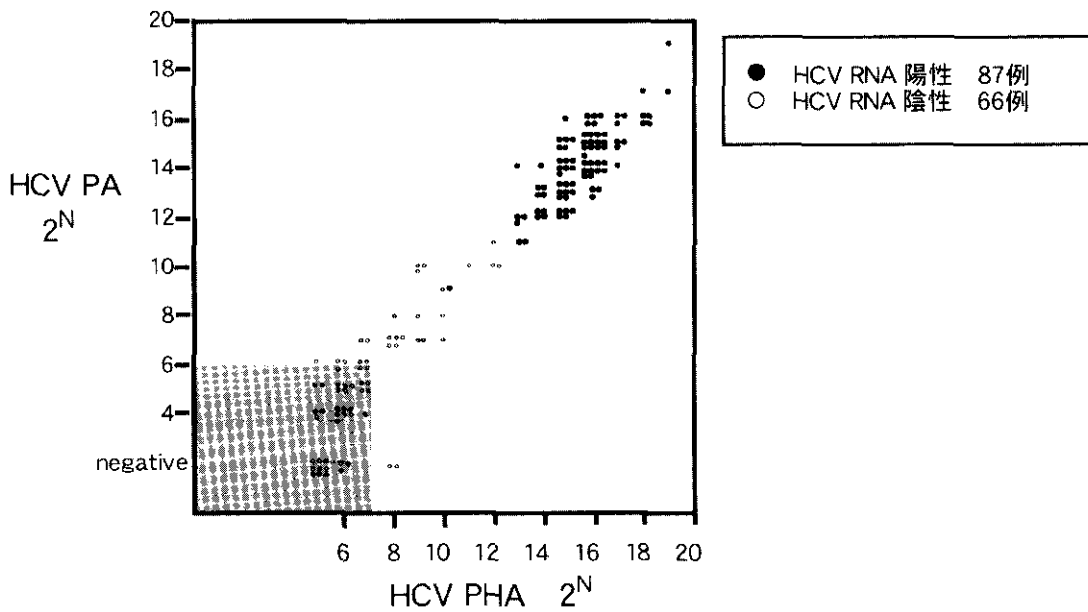


図9 HCV抗体価とHCV RNAの有無

— HCV PHA法とHCV PA法による抗体価の対比 —

広島県赤十字血液センター 153パネル



2) C型肝炎ウイルス検診の試行結果

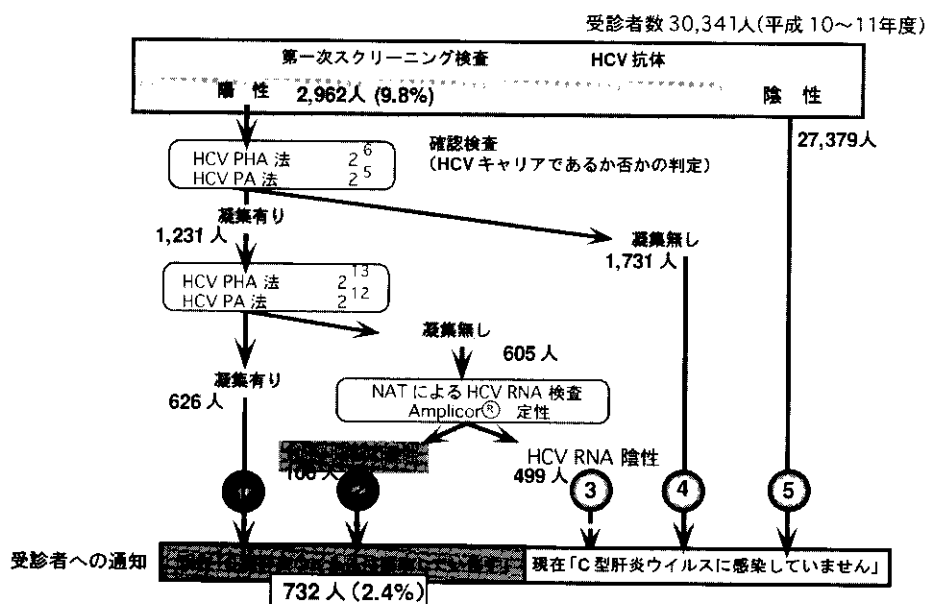
前述の理解をもとに、広島市において図10に示す検査手順により、40歳以上の地域住民を対象としたC型肝炎ウイルス検査を試行した。試行にあたっては、受診場所が多岐にわたる（開業医等による個別検診、施設検診、医師会単位、または区単位での集団検診）ことから、必然的に検査も複数の検査所において実施することとなった。

一方、各検査所において日常検査に用いているHCV抗体測定系も多岐にわたっていたため、第1次のスクリーニング検査（HCV抗体測定）はそれぞれの検査所が用いている測定系（第2世代、第3世代の酵素抗体法による測定系、化学発光法による測定系など）の利用を可とした。

ただし、第1次スクリーニング検査により「HCV抗体陽性」と判定された検体は、そのすべてを凝集法（HCV PHA法、又はHCV PA法）により抗体価の測定を行なうことを義務づけ、中力価のHCV抗体価を示した検体については、核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test; NAT. PCR法の一般名）により、C型肝炎ウイルスRNA（HCV RNA）の有無を確認することとした。

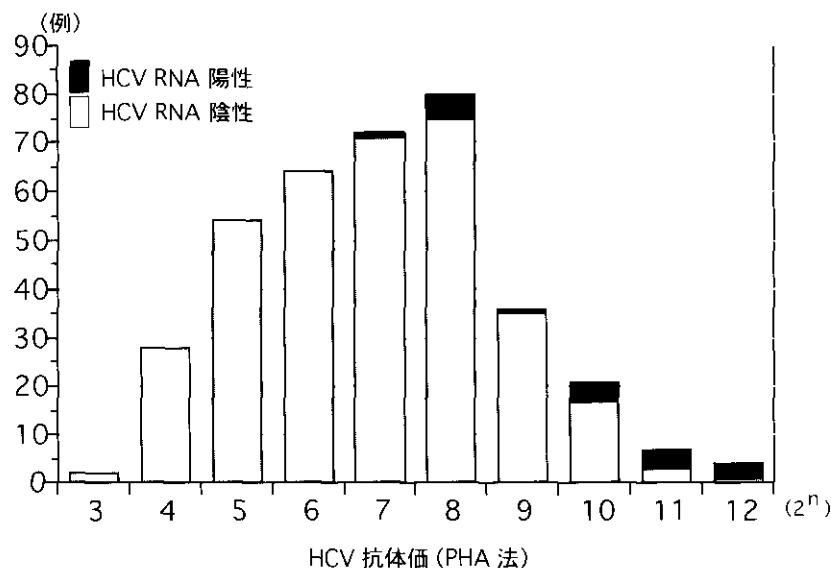
受診者への通知は、現在「C型肝炎ウイルスに感染しています」と、現在「C型肝炎ウイルスに感染していません」の2通りとし、判定の根拠を、前者については図10の中の①、②のいずれに拠ったか、後者については③、④、⑤のいずれに拠ったかを明示することを義務づけた。

図10 広島市において試行したC型肝炎ウイルス検査



なお、第1次スクリーニング検査で、「HCV抗体陽性」と判定された2,962例中1,731例（58.4%）については、あらかじめ④、すなわち、現在「C型肝炎ウイルスに感染していません」と判定したが、これは、献血者を対象とした検討から、 2^6 HCV PHA価、もしくは 2^5 HCV PA価以下の低いHCV抗体価を示した群では、全例HCV RNAが陰性であったとの成績が得られていることから、日赤血液センターにおけるスクリーニングレベルに合わせて、より確実性の高い基準、すなわち 2^5 HCV PHA価、もしくは 2^4 HCV PA価以下のものを④とすることを根拠としている（図11）。

図11 中～低力価HCV抗体陽性供血者368例におけるHCV RNAの検出結果

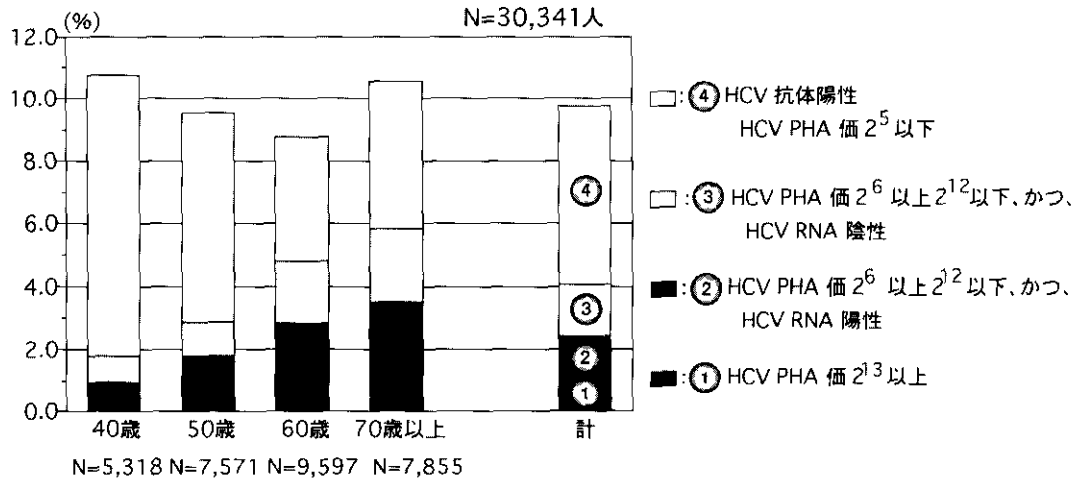


日赤輸血後肝炎の防止に関する特定研究班
研究報告書、pp178, 1995.

図10に示した検査手順により、実施したC型肝炎ウイルス検診の評価結果を図12にまとめて示す。

第1次スクリーニング検査により「HCV抗体陽性」と判定された2,962例中、現在「C型肝炎ウイルスに感染しています」と判定した例は732例（24.7%）であるにすぎず、残りの2,230例（75.3%）は、最終的には現在「C型肝炎ウイルスに感染していません」と判定している。これは第1次スクリーニング検査に、ごく低力価の「HCV抗体」をも検出してしまう測定系を用いたために起った現象である。

図12 年齢階級別に見たHCV感染率



この成績と、献血者を対象にした調査から得られた結果、すなわち、 2^6 HCV PHA価、もしくは 2^5 HCV PA価未満のHCV抗体価を示す献血者集団の中にHCV RNA陽性例（C型肝炎ウイルスキャリア）は見出されないこと（図11）をもとに考えると、C型肝炎ウイルスキャリアを発見することを目的としたHCV抗体検査による第1次スクリーニングレベルを 2^6 HCV PHA価もしくは 2^5 HCV PA価以上に設定することが妥当であると考えられた。

なお、図10に示した第1次スクリーニング検査は上記のスクリーニングレベル未満の低力価のHCV抗体陽性例を多数検出してしまうこと、これらの測定系にはプロゾン現象が見られる場合があることから、C型肝炎ウイルス検診の目的のためには、不要、かつ不適ということになる。

また、全国の日赤血液センターが献血者血液のスクリーニングレベルを 2^6 HCV PHA価、もしくは 2^5 HCV PA価以上に設定し、これ以上のHCV抗体価を示す血液を輸血用血液から排除するシステムを導入した1992年2月以降、輸血後C型肝炎はわが国からほぼ消滅するに至っていることもこの考え方を支持する傍証となっている。

3) 定量域の広いHCV抗体測定系のC型肝炎ウイルス検診への応用

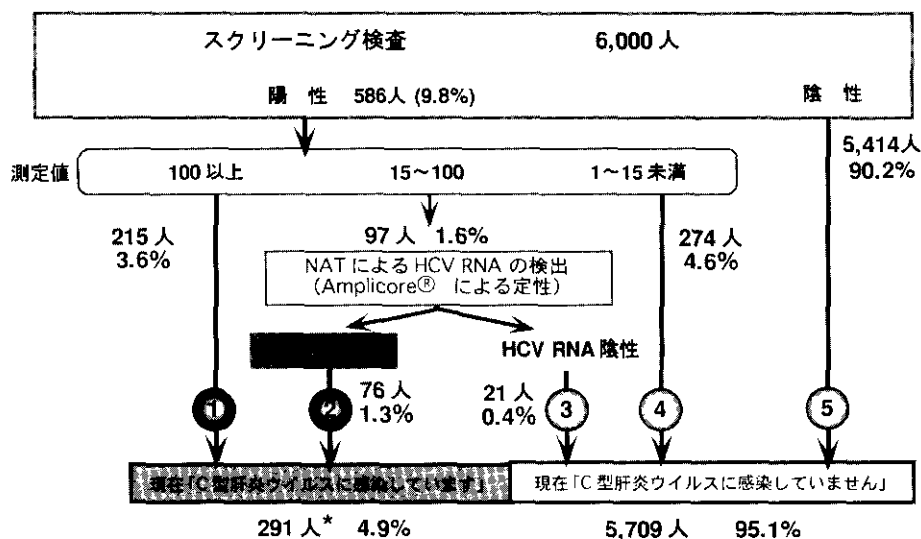
現在市販されているHCV抗体測定系のうち、抗原を吸着させる担体として微小粒子（マイクロパーティクル）を用いることにより、固相化抗原量を増やし、サンドウィッチ法の第一相の抗体捕捉量を大幅に増やした酵素抗体法（EIA法：AXSYM[®]）と化学発光酵素免疫測定法（CLEIA法：Lumipulse[®]）の2つの測定系が定量域の広いHCV抗体測定系として広く認知されている。

図13、図14は、地域住民検診受診者の保存血清を用いて、これらの2つの測定系のC型肝炎ウイルス検診への応用の可能性を検討した結果をまとめたものである。

ここでは、検査対象の選択バイアスを除くために、受診者全員の血清を用い、これまでに報告してきた広島県内の3つの市町村における受診者5,123人に、新たに1町、877人分を追加し、計6,000人分の保存血清を対象として解析した。

なお、HCV抗体が 2^6 HCV PHA価、または 2^5 HCV PA価以上の値を示した血清については、全例核酸増幅検査（NAT）によりHCV RNAの有無を確認し、現在「ウイルスに感染している」か、現在「ウイルスに感染していない」かをあらかじめ判定した。

図13 定量域の広い測定系（AXSYM[®]）の検討 - 1 -



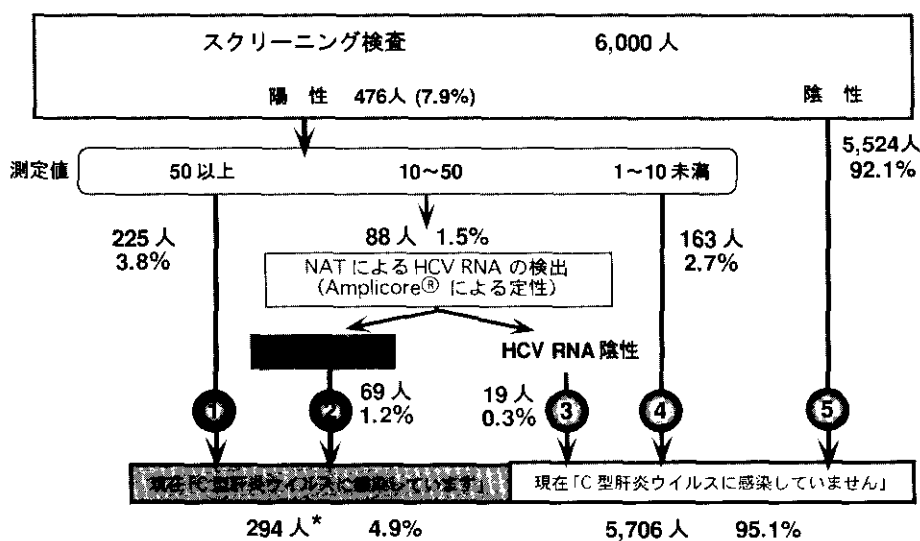
* このうちHCV RNAが検出されなかったのは2検体

地域住民検診受診者の保存血清を用いた実際的な検討から、C型肝炎ウイルス検診の目的、すなわち、「一般健常者集団内に潜在するHCVキャリアを見逃すことなく捕捉する」ためには、AXSYM[®]を応用した場合、測定値100以上のものをHCV抗体高力価群（ 2^{13} HCV PHA価、もしくは 2^{12} HCV PA価以上に相当）、15未満の値を示すものをHCV抗体低力価群（ 2^5 HCV PHA価、もしくは 2^4 HCV PA価以下に相当）とすることが妥当であるとの結果が得られた（図13）。同様に、Lumipulse[®]を応用した場合には、測定値50以上のものをHCV抗体高力価群、10未満の値を示すものをHCV抗体低力価群とすることが妥当であるとの結果が得られた（図14）。なお、AXSYM[®]による検討では、測定値が100以上の値を示した集団の中に2例、Lumipulse[®]による検討では測定値が50以上の値を示した集団の中に5例のHCV RNA陰性例がそれぞれ含まれているが、これらは、いずれも 2^{12} HCV PA価以上の抗体価を示すことが確認されており、両測定系はともに「HCVキャリアを見逃さない」というC型肝炎ウイルス検診の目的に、先ずは適うものと考えられた。

また、NATによりHCV RNAの有無を判別することが必要となる「HCV抗体中力価」群の比率は、C型肝炎ウイルスキャリア率を約5%に設定した場合でも、全受診者の1.5%ないし1.6%に止まることから、これらの検査手順は「簡便、安価、かつ高い精度でC型肝炎ウイルスキャリアを見出す」というHCV検診の目的に適うものと考えられた。

本研究班では、引き続き、2つのモデル地区（広島県、岩手県）において図13、図14に示す検査手順による検診を実施に移し、C型肝炎ウイルス検診の現場でのデータの更なる蓄積を行なう予定である。

図14 定量域の広い測定系 (Lumipulse[®]) の検討 - 2 -



* このうち HCV RNA が検出されなかったのは5検体

4) 推奨する検査手順

これまでの検討結果から、C型肝炎ウイルスキャリアを、簡便、安価、かつ高い精度で見出すための検査手順として、以下の3つの方法が推奨される。

(1)第1次スクリーニング検査として凝集法 (HCV PHA法、または HCV PA法) を用い、HCV抗体陽性と判定された集団を、HCV抗体高力価群 (2¹³HCV PHA価、または2¹²HCV PA価以上を示す群：現在「C型肝炎ウイルスに感染している」群) と、低力価群、または陰性群 (凝集法によるスクリーニングレベル以下、すなわち、2⁵HCV PHA価、または2⁴HCV PA価以下を示す群：現在「C型肝炎ウイルスに感染していない」群) とに分け、HCV抗体中力価群 (2⁶以上2¹²以下のHCV PHA価、または2⁷以上2¹¹以下のHCV PA価を示す群) についてのみ核酸増幅検査 (NAT) により HCV RNAの検出を行ない、現在「C型肝炎ウイルスに感染している」群と「いない」群とに分ける方法。

(2)第1次スクリーニング検査として、定量域の広いHCV抗体測定系