The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Assessment of the zinc turbidity test and the use of risk factors in detecting asymptomatic hepatitis C virus carriers : population based study
Author(s)	中島, 和江
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41699
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 3 】

氏　　名	中島和江（なかじま かずえ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　14090　号
学位授与年月日	平成10年7月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科　社会系専攻
学位論文名	Assessment of the zinc turbidity test and the use of risk factors in detecting asymptomatic hepatitis C virus carriers : population based study **(無症候性C型肝炎ウィルスキャリアの早期発見におけるZTTとリスクファクターの評価)**
論文審査委員	(主査) 教授　多田羅浩三 (副査) 教授　門田　守人　　教授　荻原　俊男

論文内容の要旨

【目的】

慢性肝疾患は，日本人の主たる死亡原因の一つであり，その40-80%がC型肝炎ウィルスによるものであると報告されている。医療機関においては，HCV抗体検査，HCV-RNA検査，肝生検による確定診断や，インターフェロン療法の登場により，C型肝炎患者の生命予後の改善が可能となっている。慢性C型肝炎は，無症候性に進行し，肝硬変や肝癌に発展し長期予後が不良であるため，根治療法の適応でない患者であっても，対症治療，経過観察，患者教育などの医学的管理のもとに置かれなければならない。老人保健法の基本健康診査は肝機能検査を含んでいること，またC型肝炎ウィルスキャリアの多い年齢層を対象にしていることから，一般地域住民に，肝機能異常の早期発見と医療機関への紹介の機会を与えるものである。しかし，多くのC型肝炎ウィルスキャリアが無症候であること，さらに肝機能異常のスクリーニングに用いられるalanine aminotransferase (ALT) が正常値を示す者が少なくないことが，C型肝炎ウィルスキャリアの早期発見の障害となっている。HCV抗体検査やHCV-RNA検査は，コストやプライバシーの点から健康集団のスクリーニングには適していないと考えられる。そこで，無症候性C型肝炎ウィルスキャリアを早期発見することを目的として，ALT, ZTTなどの生化学検査とC型肝炎感染のリスクファクターを用いた場合の，HCV抗体陽性者のスクリーニングの妥当性を検討した。

【方法】

肝疾患による高い死亡率を有する地域において，1993年に老人保健法による基本健康診査を受診した30歳から82歳までの地域住民281人（平均年齢55歳）（基本健康診査を受診した住民の43.2%）を対象として，4種類の生化学検査，ALT，aspartate aminotransferase (AST)，γ-glutamyl transpeptidase (γGTP)，zinc turbidity test (ZTT)，HCV抗体（第2世代enzyme immuneassay）を実施した。また感染のリスクファクターと考えられている項目に関する問診も行なった。さらに，HCV抗体陽性者に対しては，既感染か持続感染かを鑑別するためにHCV-RNA定量検査（CRT-PCR法）を行なった。

ロジスティック回帰分析を用いて，HCV 抗体陽性に関与すると考えられる生化学検査および感染のリスクファクターを決定した。この決定された変数を，単独またはいくつか組み合わせて用いた場合の，HCV 抗体陽性者の検出に関する感度および特異度を推定した。

【成績】

1. 対象者の HCV 抗体陽性率は27.0%であった。HCV 抗体陽性者のうち ALT 値が異常値を示した者は26%，ZTT 値が異常値を示した者は46%であった。一方 HCV 抗体陰性者では，ALT 値異常者 3 %，ZTT 値異常者 2 %であった。ALT 値が正常にもかかわらず HCV 抗体が陽性であった者のうち，ZTT が異常値を示したのは34%であった。
2. HCV 抗体陽性者61人の HCV-RNA 定量値を，ALT 値および ZTT 値の正常，異常のグループ別でみてみると，ALT 値にかかわらず，ZTT 値が異常値を示した者(24人)では，1例を除いた全例で HCV-RNA 値が10^4 copy/mL 以上であった。ALT 値も ZTT 値も正常であった者では，HCV-RNA 値が陰性や低値（10 copy/mL 以下）を示した者（22人）と，10^4 copy/mL 以上の高値を示した者（13人）の 2 つのグループが認められた。
3. HCV 抗体保有の有無を目的変数としたロジスティック回帰分析では，ZTT，原因不明の黄疸歴，輸血歴が説明変数として選ばれた。これに肝疾患特異性の高い ALT および他の研究でリスクファクターと考えられている針治療歴を加えた場合の調整オッズ比は，ZTT11.4 (95%信頼区間3.4-38)，原因不明の黄疸歴4.4 (1.8-11)，輸血歴3.8 (1.2-12)，針治療歴1.9 (0.9-4.0)，ALT2.1 (0.6-7.6) であった。
4. これらの変数を用いて，母集団である当地域をスクリーニングした場合の敏感度，特異度を，ブートストラップ法により推定すると，ALT を単独で用いた場合は，敏感度20.1%，特異度96.9%，ZTT 単独では，それぞれ36.6%と98.0%，ZTT と ALT を並列に組み合わせると41.8%，94.9%となった。生化学検査に加えてリスクファクターを用いると，敏感度は84.4%まで増加したが，特異度は60.5%と低下した。

【総括】

地域住民の HCV 抗体陽性者のスクリーニングにおいて，生化学検査である ZTT は，ALT よりも高い敏感度と特異度を示した。さらに，HCV 抗体が陽性で，ZTT 値が異常値を示したものは既感染例ではなく，HCV ウィルスキャリアであることが明らかになった。肝疾患のスクリーニングとして ZTT を用いる際の問題は，ZTT が肝疾患に対して特異性が低いことである。しかし，一般健康集団では，ZTT 値を上昇させるような炎症性または悪性疾患，膠原病の罹患率が低く，比較的頻度の高い脂肪肝や軽度アルコール性肝障害においては，ZTT 値は正常を示すことが多いことから，C型肝炎ウィルスの高罹患地域においては，ALT 単独でなく ZTT を併用することにより，より多くの無症候性C型肝炎ウィルスキャリアを検出できると考えられた。

論文審査の結果の要旨

C型肝炎ウイルス（HCV）による慢性肝疾患および肝癌は，日本人の主たる死亡原因の一つであり，C型肝炎ウイルスキャリアの早期発見と医学的管理は重要である。老人保健法による基本健康診査は，一般地域住民に肝機能異常のスクリーニングの機会を与えるものであるが，alanine aminotransferase（ALT）が正常値を示す無症候性キャリアが少なくないことが，今日のC型肝炎ウイルスキャリアの検出における課題となっている。

本研究は，肝疾患による高い死亡率を有する大阪府下のある地域において，疫学的手法を用い，ALT，zinc turbidity test（ZTT）などの一般肝機能検査およびC型肝炎感染のリスクファクターを用いた場合の，HCV 抗体陽性者のスクリーニングの妥当性を明らかにすることを目的として実施したものである。

健診受診者281人の第二世代 HCV 抗体の陽性率は27.0%で，日本人のC型肝炎ウイルスキャリア率 1 - 2 %に比べ

て非常に高率であった。HCV 抗体陽性者の検出において，ALT，ZTT はともに高い特異度を有していたが，敏感度は ALT では26.0%，ZTT では46.0%であり，ALT 単独でスクリーニングした場合見落とすことになる HCV 抗体陽性者56人のうち34%は，ZTT 値によって検出可能であった。これまでの研究で，ALT 値が異常を示す HCV 抗体陽性者は，HCV の持続感染であることが明らかにされているが，本研究では，ALT 値が正常であっても ZTT 値が異常を示す者では，10^5 copy/mL 以上の高ウイルス血症を示し，既感染や偽陽性ではなく，持続感染であることが明らかになった。また当地域での感染のリスクファクターとして，原因不明の黄疸歴，輸血歴，鍼治療歴が考えられたが，生化学検査に加えてこれらのリスクファクターも考慮してスクリーニングを行なった場合，陽性反応的中度は39.0%であった。

本研究は，一般健康集団において，ALT 値が正常を示す無症候性C型肝炎ウイルスキャリアの早期発見に ZTT が有用であること，さらにC型肝炎の感染経路を明らかにした。これらの知見はスクリーニングや健康教育などの健康施策のみならず，臨床現場にも貴重な知見を与えるものであり，学位に値すると考えられる。