山村における肝炎Bウイルスの継続的疫学調査の報告

藤田 公生*, 寺島 重信*, 津田 文男**

今井 光信***, 真弓 忠***

緒 言

われわれは1971年以来、5年間にわたって長野県八千穂村の住民について肝炎B抗原および抗体の消長を追求してきた。ここにその結果を要約したい。

対 象 と 方 法

対象は長野県南佐久郡八千穂村の住民である。毎年冬季に村内を巡回して、15才以上の成人を対象として診察し、静脈血を採血した。第1回が1971年から1972年にかけての冬であり、第5回が1975年から1976年にかけての冬である。抗原陽性者については適宜、追跡調査、家族調査を行なった。

抗原および抗体の検出にはIA法、PHA法、HI法、R-PHA法、RIA法、SR法、ES法を用いたが、検出の主体をなしたのは前四者である。

肝機能は、初回の調査では検索せず、抗原陽性者については追跡調査の際に検索した。第2回、第3回の調査ではGPTのみ検索し、第4回、第5回は12チャンネル・オートアナライザー（テクニコン SMA 12/60）によってGOT、GPT、Alk-P、LDHを測定した。

結果はパンチ・カードに記入して整理、集計した。第5回の調査のみに受診した例は集計から除外した。家族調査の際に検索した未成年は、他の集計においては対象外とした。

結 果

5回目の調査について、性別年齢別の抗原陽性率を表1に、抗体陽性率を表2に示した。

表3には第1回と第2回、第2回と第3回というように2年連続受診した例について、その1年の間に抗原、抗体がどう変化したかを集計した。

Table 1. Antigen prevalence in relation to the age and sex

age	year	male	%	female	%	total	%
10—19		0/ 1(0)		0/ 2(0)		0/ 3(0)	
20—29		1/ 38(2.6)		3/ 53(5.7)		4/ 91(4.4)	
30—39		4/ 105(3.8)		2/ 151(1.3)		6/ 256(2.3)	
40—49		3/ 213(1.4)		2/ 275(0.7)		5/ 488(1.0)	
50—59		0/ 180(0)		4/ 267(1.5)		4/ 447(0.9)	
60—69		1/ 138(0.7)		3/ 198(1.5)		4/ 336(1.2)	
70—79		1/ 104(0.7)		1/ 97(1.0)		2/ 201(1.0)	
over 80		1/ 15(6.7)		0/ 9(0)		1/ 24(4.2)	
total		11/ 794(1.4)		15/1052(1.4)		26/1846(1.4)	

Table 2. Antibody prevalence in relation to the age and sex

age	year	male	%	female	%	total	%
10—19		0/ 1(0)		0/ 2(0)		0/ 3(0)	
20—29		5/ 38(13.2)		4/ 53(7.5)		9/ 91(9.9)	
30—39		35/ 105(33.3)		35/ 151(23.2)		70/ 256(27.3)	
40—49		47/ 213(22.1)		44/ 275(16.0)		91/ 488(18.6)	
50—59		52/ 180(28.9)		67/ 267(25.1)		119/ 447(26.6)	
60—69		42/ 138(30.4)		51/ 198(25.8)		93/ 336(27.7)	
70—79		36/ 104(34.6)		22/ 97(22.7)		58/ 201(28.9)	
over 80		2/ 15(13.3)		3/ 9(33.3)		5/ 24(20.8)	
total		219/ 794(27.6)		226/1052(21.5)		445/1846(24.0)	

表4では、表3をもとにしていくつかの数値を算出した。この表でのキャリア率は2年連続抗原陽性だった数を全数で除している。抗原陽性化率は前年抗原陰性だった数を母数として、翌年新たに抗原の検出された数を除した。感染率は、前年抗原も抗体も検出されなかった例のうちで翌年抗原ないし抗体が検出されるようになった率とした。

* 長野県 佐久総合病院, ** 東京都臨床医学総合研究所

*** 自治医科大学 (予防生態学)

受付: 昭和52年1月29日

Table 3. Changes in a year

age (year)	negative ↓ negative	negative ↓ antibody	negative ↓ antigen	ab. ↓ neg.	ab. ↓ ab.	ab. ↓ ag.	ag. ↓ neg.	ag. ↓ ab.	ag. ↓ ag.	total
10—19	18	1		2						21
20—29	225	22		25	57		2		13	344
30—39	719	67	1	69	146	1	3	1	16	1023
40—49	1014	77	3	76	220		5		14	1409
50—59	925	87	4	70	262	1	5	3	14	1371
60—69	719	77	2	77	213	1	3	1	12	1105
70—79	332	40	2	32	88	1	3	1	6	505
over 80	15	3		1	4					23
total	3967	374	12	352	990	4	21	6	75	5801

Changes of persons who were examined for succeeding two years are summarized.

Table 4. Rates of chronic carrier and of newly acquired infection in relation to their age

age	carrier	changed to antigen- positive	new infection
year			
10—19	0/ 21(0 %)	0/ 21(0 %)	1/ 19(5.3)
20—29	13/ 344(3.8)	0/ 329(0 %)	22/ 247(8.9)
30—39	16/1023(1.6)	2/1003(0.20)	68/ 787(8.6)
40—49	14/1409(1.0)	3/1390(0.20)	80/1094(7.3)
50—59	14/1371(1.0)	5/1349(0.37)	91/1016(9.0)
60—69	12/1105(1.1)	3/1089(0.28)	79/ 798(9.9)
70—79	6/ 505(1.2)	3/ 495(0.61)	42/ 374(11.2)
over 80	0/ 23(0 %)	0/ 23(0 %)	3/ 18(16.7)
total	75/5801(1.3)	16/5699(0.28)	386/4353(8.9)

5回の調査のいずれかで抗原陽性であった例について、抗原、抗体の消長を図1に示した。白い円はその時点で肝機能が異常だったこと、黒い円はそうでなかったことを示している。ここで肝機能異常とは GOT ないし GPT が 50 単位以上であったことを意味する。

部落別の抗原および抗体の陽性率を表5に示した。ここでは5年間の結果を累積してある。つまり1回でも抗原の検出された者は抗原陽性とし、そのなかでキャリアと思われた者はカッコで示した。抗原が検出されず、抗体の検出をみた者は抗体陽性とし、検索した限りでは抗原も抗体も検出されなかった例を陰性と

Fig. 1. The courses of surface antigen-positive persons

Open circles mean abnormal liver function (GOT > 50 units and/or GPT > 50 units), and closed circles mean normal liver function.

した。

表1と表2、表5から、抗原陽性率と抗体陽性率との関係を図2に示した。

家族調査は、若者が都会に出てしまっているので十分にできなかったが、キャリアと考えられた31例の家系図を図3に示した。

Table 5. Antigen and antibody prevalence in relation to the living place

place	antigen-positive	antibody-positive	examined
1. Usonokuchi	3[1] (2.9%)	30 (29.1%)	103
2. Yagori	3[1] (1.3)	74 (32.3)	229
3. Matsui	2 (3.2)	26 (42.6)	61
4. Oishi	4[4] (3.1)	63 (49.6)	127
5. Saguchi	5[1] (2.1)	82 (35.0)	234
6. Ueno	1 (2.6)	14 (35.9)	39
7. Okubo	12[5] (25.0)	26 (54.2)	48
8. Yanagisawa	(0)	9 (30.3)	30
9. Mago	(0)	23 (21.1)	109
10. Shimohata	5[4] (2.8)	66 (37.1)	178
11. Takane	1[1] (1.0)	35 (34.3)	102
12. Nakahata	3[2] (4.8)	22 (34.9)	63
13. Daimon	(0)	35 (35.0)	100
14. Kamihata	9[4] (3.8)	79 (33.2)	238
15. Fudeiwa	1 (2.3)	9 (22.0)	41
16. Oishikawa	(0)	13 (31.7)	41
17. Shimizu	10[3] (3.9)	83 (32.4)	256
18. Takaiwa	2[2] (1.6)	38 (30.9)	123
19. Chuo	(0)	12 (28.6)	42
20. Anaiwa	1[1] (0.8)	41 (33.9)	121
21. Sakita	(0)	53 (32.9)	161
22. Tenjin	2[2] (1.0)	42 (20.0)	210
23. Miyamae	1 (1.6)	22 (34.9)	63
total	65[31] (2.4)	897 (33.0)	2719

[] : number of carrier

Fig. 2. Relationship between antigen prevalence and antibody prevalence

Left: Peoples are classified by their living place. In places where antigen-positive persons

are frequent, antibody-positive persons are also frequent.

Right: Persons are classified by their age. Reversed correlation is shown. In antigen prevalent groups antibody is not prevalent. This figure may imply the difference in susceptibility between the age groups.

Fig. 3. Family pedigree of antigen carriers

- male
- female
- ● antigen carrier
- ◐ ◑ antigen positive, transiently
- ◒ ◓ antibody positive

Small squares and circles mean dead persons. Persons who are supposed to have had liver cirrhosis or hepatoma are noted as closed squares and circles.

考 察

抗原、抗体陽性率はどのくらいか

初年度の抗原陽性率が1.3%、抗体陽性率が20.0%¹⁾、2年度が1.6%、22.6%であり²⁾、今回の5回目が抗原陽性率1.4%、抗体陽性率24.0%である。この5年間に流行はみられず、ほぼ恒常状態が続いていたものと考えられる。

5年間を通じて抗原、抗体ともに女性より男性にや

や高率な傾向がみられる。年齢別では20～30才代に陽性率が高く、40～50才代で低率になるが、それ以上では横ばいしないし上昇傾向を示している。

新しい感染はどの程度発生しているのか

この村の抗原陽性者のうち、どの程度がキャリアで、どの程度の新しい感染が発生しているのかをみたのが図1および表3、表4である。表4をみると、キャリアの率は40才までに減少し、以後はほぼ一定だが、新しい感染は50才以降に高率に起きるという傾向がみられる。

表4では2年続いて抗原陽性だった例をキャリア、そうでないのを一時的な抗原陽性者とみて、重複して数えているのであるが、その比は75に対して27ないし16である。あるいは表5から、5年間を通じてキャリアが31名に対して一時的な陽性者は34名であったので、これを5年で除して年間6.8名として31名に対し6.8名で、4.6:1になり、おおよそ住民の1.1%がキャリアで、その他に0.2%が一時的陽性者である。

この値は、以前算出したキャリア0.8%、一時的な陽性者0.4%という値³⁾に比べるとキャリアの比率がふえている。その大きな理由は、初回調査で抗原も抗体も検出されず、その後抗原陽性を続けていた4名について、初回の血清を再検討したところ、低値ながら抗原が検出されたので、以前からのキャリアと判明したためである。

肝機能障害は起きていないか

図1をみてもわかるように、3回目の調査までは肝炎Bウイルスによると考えられる肝機能障害はみられていなかった。持続陽性者の多くが無症状であるということの他に、不顕性感染が多数発生している²⁾³⁾⁴⁾ことが示されたわけである。ただ、2回目の調査でGPTの上昇がみられた1例が追跡調査で抗原の検出をみて、その後の経過から本ウイルスによる慢性肝炎が考えられる。

その後、4回目の調査から肝機能障害のみられる抗原陽性者がめだちはじめた。図1のキャリアのうちで4回目の調査で肝機能障害が認められ、ここで記載の終っている1例は、図3の大家族に属するNo.9の例であるが、1976年1月3日に肝癌と思われる状態で死亡した。本抗原の持続陽性者が肝癌、肝硬変の high risk group であることは疑いのないところである。

家族性はみられるか

家族性のみられる例もあるが、家族性のみられない例が多い。家族性のみられる例においては、父から子という関係よりも母から子の関係が強いようである。e抗原の検出された1例は家族性を示しており、e抗

体の検出された例は1例を除いて家族内に抗原陽性者をみない。

サブタイプはほとんどがadrである。adwの例は2例とも家族性を認めていない。ただし、直系の検索がなされていない。

地域差はあるか

図1の大家族の属している大久保部落では抗原陽性者がとび抜けて多い。その他は部落により差はあるが地域的に分析しても特別な傾向はみられていない。

図2で、年齢別にみると抗原陽性者の多いグループは抗体陽性率が低く、抗体陽性率の大きいグループは抗原陽性率が小さい。これはグループによって本ウイルスに対する感受性が違うことを示唆している。それに対して部落別にみると、抗原陽性者の多いグループは抗体陽性者も多い。これは大久保部落においても例外でなく、合計すると住民の79.2%に抗原ないし抗体が検出されている。このように抗原陽性率と抗体陽性率に比例傾向がみられるのは、住民の感受性の差ではなくてウイルスの浸透度の差であることを意味している。確かに地域差はみられるが、それがどのような因子によるのかは不明である。キャリア、特に末梢血中にDane粒子をもつキャリアの、感染源としての役割りは当然考えられる。

肝障害のうちで肝炎Bウイルスの関与しているのはどのくらいか

第4回および第5回の調査では全員にGOT、GPTその他の測定がなされているので、この2回の調査結果について検討した。GOTないしGPTが50単位以上のものを肝機能障害者とし、ピックアップされた144件について抗原、抗体をみた。その結果が表6である。

Table 6. Antigen and antibody prevalence among persons with abnormal liver function

antigen-positive	12 (8.3)
antibody-positive	35 (24.3)
both negative	97 (67.4)
total	144

われわれは抗体価とGOT、GPT値の消長が非常によく平行した数例を経験している⁴⁾。しかし、ここではその点を考慮しないことにするならば、肝機能障害のうちで肝炎Bウイルスの関与するものは8.3%であったといえる。

結 語

長野県八千穂村の住民についての5年間の肝炎B抗原および抗体調査の結果を報告した。

住民の1.1%が持続的な抗原陽性者で、他に0.2%前後の一過性の抗原陽性者が存在した。

サブタイプはほとんどが*adr*で、*adw*が2名であった。部落により陽性率に差があり、抗原陽性率と抗体陽性率は平行する傾向がみられた。

肝機能障害のうち抗原陽性なのは8.3%だった。

文 献

- 1) 藤田公生, 寺島重信, 松島松翠: 長野県の農村住民における肝炎B抗原および抗体の分布(1), 日農医学会誌, 22: 91—93, 1973.
- 2) 藤田公生, 寺島重信, 松島松翠, 猪股みな子: 同上(2), 1年後の実態調査報告, 日農医学会誌 22: 97—99, 1973.
- 3) Fujita, K., Terashima, S. and Mayumi, M.: Unrecognised spread of hepatitis-B antigen. *Lancet* ii: 259, 1973.
- 4) 藤田公生, 猪股みな子, 山下 寛: オーストラリア抗原の実態とその病態の種々相, 内科, 34: 110—113, 1974.

Serial Epidemiological Studies of Hepatitis B Virus in a Village

Kimio Fujita*, Shigenobu Terashima*, Fumio Tsuda**,
Mitsunobu Imai*** and Makoto Mayumi***

The results obtained from epidemiological studies of hepatitis B antigen-antibody system in a rural village were reported. The studies were carried for 5 years on 2719 persons. Among them 1.1% were chronic surface antigen carriers, 0.2% were transiently antigen-positive in turn and 20.0% were antibody-positive.

Some of the antigen carriers showed familial clustering. All surface antigen carriers with e-antibody, however, did not show familial clustering except one case. Subtype of *adr* is prevalent in this area. 13 of 15 persons whose subtypes were identified, showed *adr* subtype. The remaining 2 were *adw*, and they were sporadic cases with no familial clustering. In a community a large family pedigree of carriers was discovered. Both antigen and antibody were prevalent among persons living in the community.

Among pick-upped 144 persons who showed abnormal liver functions, 12 (8.3%) were found to be surface antigen-positive.

* Department of Health Control, Saku Central Hospital, Nagano ** Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo

*** Immunological Division, Jichi Medical School, Tochigi