



Title	Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease
Author(s)	津熊, 秀明
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/39304">https://doi.org/10.18910/39304</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	津 熊 秀 明
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 6 6 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 2 月 2 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease (慢性肝疾患患者における肝細胞癌罹患の危険因子に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 多田羅浩三 (副査) 教 授 北村 幸彦 教 授 鎌田 武信

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [ 目 的 ]

慢性肝炎、肝硬変患者における肝細胞癌罹患の危険因子を明らかにする。

#### [ 方 法 ]

大阪府立成人病センターでは、肝がんの早期発見、早期治療に資することを目的として、昭和62年度に、外来受診中の慢性肝炎、肝硬変患者の内、一定の基準を満たす者を集団検診部門で登録し、肝エコー及び血清 AFP 値を3ないし6カ月毎に繰り返す「肝臓定期検診」システムを構築した。本研究では、昭和62年5月から平成3年3月までの間に、大阪府立成人病センター集団検診部門で、「肝臓定期検診」の対象として登録した慢性肝炎、肝硬変患者の内、登録時の年齢が40 - 69歳の男女全員(917人)を、調査対象とした。登録時に面接調査により得た生活習慣と既往歴、家族歴に関する情報、及び血液検査成績と、平成3年9月末までの肝細胞癌罹患データに基づいて、肝細胞癌罹患の危険因子を、Cox の比例ハザードモデルを用いて解析した。なお、HBs 抗原は Reversed passive hemagglutination 法により、HBc 抗体は Enzyme immunoassay により、HCV (C100 - 3) 抗体は Enzyme-linked immunosorbent assay により、それぞれ測定した。

#### [ 成 績 ]

- 1) 登録時の診断名は慢性肝炎の者677人、肝硬変の者240人であった。HBs 抗原及び HCV 抗体陽性者の割合は、それぞれ 8.7 %, 59 % であった。
- 2) 観察期間 5 - 52ヶ月 (平均観察期間 35.7ヶ月) の間に、肝細胞癌に罹患した者は 54 人で、この内「肝臓定期検診」により発見された者が 49 人、検診脱落者の予後調査で把握した者が 5 人であった。肝細胞癌の 3 年累積罹患率は、登録時慢性肝炎であった者 3.8 %、肝硬変であった者 12.5 % であった。
- 3) 肝細胞癌罹患の危険因子を多変量解析の手法を用いて分析した。その結果、登録時の年齢と肝がん罹患ハザード比との間に、正の量反応関係を認めた ( $p = 0.004$ )。男が女より 1.3 倍ハザード比が大きかったが、有意差はなかった ( $p = 0.54$ )。

- 4) 登録時肝硬変であった者は、慢性肝炎であった者よりハザード比が1.9倍高かった ( $p = 0.03$ )。登録時の血清 AFP 値が20 – 99ng/ml, 及び100ng/ml以上であった者は、正常値(20ng/ml未満)であった者より、それぞれ3.2倍, 3.3倍ハザード比が高かった。 $(p = 0.0002, 0.02)$ 。
- 5) HBs 抗原陽性者は、陰性者よりハザード比が6.9倍高かった ( $p = 0.0001$ )。また、HBc 抗体が高力価(200倍希釈、阻止率90%以上)の者も、ハザード比が4.5倍高かった ( $p = 0.003$ )。HCV 抗体陽性者は、陰性者と比べて、4.1倍のハザード比を示した ( $p = 0.02$ )。
- 6) 喫煙者は、非喫煙者より肝がん罹患のハザード比が2.3倍高かった ( $p = 0.08$ )。飲酒歴については、過去に常習飲酒をしていた者のハザード比がやや高かったが、有意差はなかった。喫煙と肝がん罹患との関連を、慢性肝炎患者と肝硬変患者とに分けて解析すると、肝硬変患者において、喫煙習慣と肝がん罹患ハザード比との間に正の量反応関係を認めた ( $p = 0.003$ )。慢性肝炎患者においては、有意差がなかった。
- 7) 輸血歴、外科手術歴は、肝がん罹患の独立の危険因子ではなかった。肝がんの家族歴がある場合、及び配偶者が肝がんの罹病者である場合に、肝がん罹患のハザード比がやや高かったが、有意差はなかった。

#### [総括]

慢性肝炎、肝硬変患者の肝細胞癌の累積罹患率を、経過年数別に明らかにすると共に、肝がん罹患の危険因子を、多変量解析の手法を用いて分析した。その結果、年齢、肝疾患の病期(肝硬変)、血清 AFP 値、HBs 抗原または HBc 抗体(高力価)、HCV 抗体が、いずれも肝がん罹患の独立の危険因子であることが判明した。慢性肝炎、肝硬変患者における肝がん罹患ハザード比に顕著な性差がなかったことから、一般人口における肝がん罹患率の男女差(男が3倍ないし4倍高い)は、慢性肝炎、肝硬変の有病率における性差も影響していると考えた。多量飲酒が肝がん罹患の危険因子であることは、非肝疾患例を対照群とした症例対照研究により確認している。今回の慢性肝疾患患者の追跡調査では、飲酒と肝がん罹患とは有意の関連がなく、喫煙が、肝硬変患者において肝がん罹患の危険因子となり得ることが示された。飲酒は、慢性肝炎の発症、肝硬変への進展の要因として、一方、喫煙は、慢性肝疾患、特に肝硬変患者における肝がん発生の因子として、それぞれ働いていると推測した。

### 論文審査の結果と要旨

わが国の肝細胞癌罹患率は、国際的にみて最も高いグループに属する。本研究者は、肝細胞癌の前癌性状態と考えられる慢性肝炎、肝硬変患者917人を、平均3年間フォローし、肝細胞癌の累積罹患率を明らかにすると共に、肝細胞癌罹患の危険因子を比例ハザードモデルを用いて分析した。その結果、3年累積罹患率が、慢性肝炎患者で3.8%，肝硬変患者で12.5%に達すること、年齢、肝疾患の病期の他、HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性、血清、AFP 値高値、及び喫煙習慣が、有意のハイリスク要因であることを明らかにした。

本研究は、肝細胞癌の自然史を解明する上で重要であり、また、C型肝炎ウイルスの持続感染が肝細胞癌の危険因子であることを、追跡調査により示した点で貴重な研究であり、学位に値する。