

臨床報告

非 A 非 B 型肝炎に併存した肝細胞癌症例の臨床的検討

東京女子医科大学 消化器病センター

タカサキ	ケン	ムトウ	ハルオミ	ヤガワ	アキハル	ヤマモト	マサカズ
高崎	健	武藤	晴臣	矢川	彰治	山本	雅一
ツギタ	マサシ	ナカガワ	マサユキ	アルガ	アツシ	シミズ	ヤスシ
次田	正	中川	昌之	有賀	淳	清水	泰
ハヤシ	トシユキ	ミヤザキシヨウジ	ロウ	スズキ	タカフミ	カツラ	コウジ
林	俊之	宮崎	正二郎	鈴木	隆文	桂	浩二
サイトウ	アキコ	ヒサミツ	トウジュ	オバタ	ヒロシ	コバヤシセイイチロウ	
斎藤	明子	久満	董樹	小幡	裕	小林 誠一郎	
ハニユウフ	ジ	オ					
羽生	富士夫						

(受付 平成元年10月11日)

Clinical Studies of Hepatocellular Carcinoma in Patients with a History of Blood Transfusion

Ken TAKASAKI, Haruomi MUTO, Akiharu YAGAWA, Masakazu YAMAMOTO, Masashi TSUGITA, Masayuki NAKAGAWA, Atsushi ARUGA, Yasushi SHIMIZU, Toshiyuki HAYASHI, Shojiro MIYAZAKI, Takafumi SUZUKI, Kouji KATSURA, Akiko SAITO, Toju HISAMITSU, Hiroshi OBATA, Seiichiro KOBAYASHI and Fujio HANYU

Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

Clinical features of hepatocellular carcinoma (HCC) cases considered to have resulted from non-A non-B hepatitis were studied. Recently, incidence due to non-A non-B virus has increased, last year composing 25% of cases. Interval between blood transfusion (BTF) and detection of HCC in these cases is 26.5 ± 4.7 years. Detection between 20 and 30 years after BTF occurred in 70% of patients. GOT or GPT levels at the time of tumor detection were raised in 96% of cases. Histological findings of noncancerous liver tissue showed inflammation in all cases. From the above it can be said that patients who received BTF 20 between to 30 years ago must be treated as being high risk cases in any HCC mass survey. Prognosis after hepatic resection is poorer than cases in which the HB virus is an etiological factor.

はじめに

肝細胞癌の発癌に拘わる因子として非 A 非 B 型肝炎を伴った症例が増加してきているので、それらの症例の臨床病態について輸血既往を持つ症例について検討した。

対象症例

われわれの肝細胞癌切除例, 358例を検討対象と

した。輸血の既往をもった症例で HBs 抗原抗体ともに陰性で酒歴を認めない症例を輸血関連群とした。また酒歴, 輸血既往ともない HBs 抗原陽性者を HB 関連群とした。両群に属さない症例または両方の因子を持つ症例は多因子群として分類した。輸血関連群と HB 関連群は57例 (15.9%) ずつを占めている。

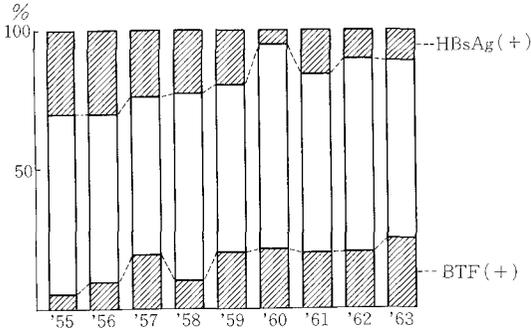


Fig. 1 Annual changes of carcinogenetic factor on HCC cases

今回この輸血関連群の57例について検討するとともに HB 関連群との比較検討も行った。輸血関連群の内訳は男性44名，女性13名である。

検討項目と成績，結果

1. 因子別肝細胞癌症例の年度別頻度

HB 関連症例，輸血関連症例の頻度の年次別推移を見ると，Fig. 1のごとくである。昭和55年次には HB 関連群が30%を占め，輸血関連群は僅かに5%のみであったが，昭和63年次には両者の頻度は逆転し輸血関連群が25%を占め，HB 関連群は12.5%に減少している。

2. 肝癌発見時の年齢

HB 関連群での肝細胞癌発見時の年齢は平均51.3±11.5歳であり，輸血関連症例では58.7±7.3歳である。輸血関連症例の方が平均では7歳高齢であり，HB 関連症例の方が広い範囲に分布している。

3. 輸血を受けた理由

輸血理由は大部分が何等かの手術に際して行われている。手術の内訳は Table 1のごとくである。婦人科手術は10例でその大部分は子宮筋腫の手術で，その他子宮外妊娠，帝王切開などである。胃切除例の多くは胃十二指腸潰瘍の吐血例である。肺結核の手術例には色々な手術が含まれており，多くは胸郭形成術，肺葉切除術であるがカリエスに対する手術例も含まれている。その他痔核に対する手術とか単なる虫垂切除時に行われた症例が有る。手術以外での輸血理由は，不明の貧血1例，体力増強1例がある。

Table 1 Reason for BTF

	Cases	(%)
Operation of gynecology	10	(17.5)
Operation for gastro-duodenal ulcer	16	(28.1)
Operation for lung th.	15	(26.3)
Others	16	(28.1)
	57	(100)

(n=57)

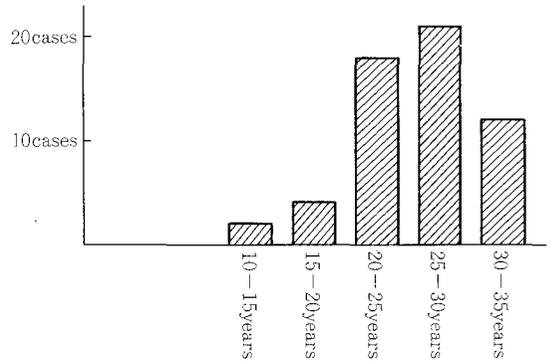


Fig. 2 Interval between BTF and detection of HCC

Table 2 Acute hepatitis after BTF

	Case	(%)
Yes	12	(21.1)
No	45	(78.9)
	57	(100)

輸血量については明確に把握することができなかったが1単位のみ輸血例も多く含まれている。

4. 輸血後肝細胞癌発見までの期間

輸血後肝細胞癌発見までの期間は平均26.5±4.7年とその70%の症例は20~30年の間に集中している (Fig. 2)。

5. 輸血後肝炎

輸血直後の急性肝炎発症については明確な状況把握はできないが，黄疸が出現し入院治療を行った症例は12例 (21.1%)のみである (Table 2)。

6. 肝癌発見時生化学検査 (Table 3, 4)

肝細胞癌発見時の血液検査で GOT または

Table 3 GOT or GPT values at the time of HCC detection

	Cases	(%)
Normal range	2	(3.5)
Higher than 30 u/ml	55	(96.5)
	57	(100)

Table 4 AFP levels at the time of discovery of HCC

	Cases	(%)
0~ 20 ng/ml	12	(21.4)
21~200	25	(44.6)
201~	19	(33.9)
	56	(100)

Table 5 Noncancerous pathological findings

Liver tissue	Cases	(%)
Liver cirrhosis	34	(59.6)
Chronic hepatitis	22	(38.6)
Schistosomiasis	1	(1.8)
	57	(100)

GPT が異常を示した症例は55例(96.5%)である。正常範囲であった症例は2例(3.5%)にすぎない。

AFP 値については21ng/ml 以上を示した症例は44例(78.6%)である。

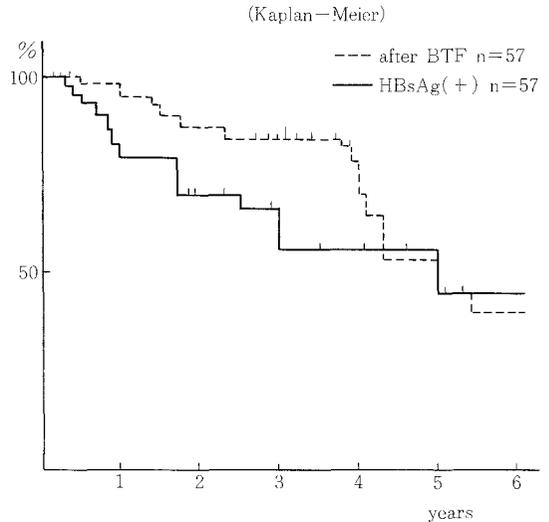
7. 非癌部肝組織所見 (Table 5)

切除標本の非癌部の肝組織所見では肝硬変とされたもの34例(59.6%)、慢性肝炎とされたもの22例(38.6%)、その他日本住血吸虫症が1例であり、すべての症例で慢性炎症の像が認められた。

8. 切除予後

切除後の生存率について輸血関連症例と HB 関連症例とを比較検討した。両群共に治癒切除、非治癒切除に拘わりなく総てを含めたオーバーオール成績である (Fig. 3)。

術後3年では輸血関連症例が84%であり HB 関連症例の56%より良好のようであるが5年では40%、45%、と両者に差が無い。さらに術後3年での無再発生存率で見ると、HB 関連群では31.8%が再発無く生存しているが、輸血関連群で

**Fig. 3** Cumulative survival curves in patients with HBsAg positive HCCs and those after BTF (blood transfusion)

は16%である。

考 察

肝細胞癌発生と HB ウイルスとの拘わりについては津熊ら¹⁾、の日本肝癌研究会の集計を用いた推計によると HBs 抗原陽性者が肝癌に罹患する危険性が陰性者と比較し40歳代では約100倍であるとしている。また深尾ら²⁾の疫学的検討で HB 抗原陽性者は肝癌罹患のリスクが約30倍も高いとの報告もある。一方非 A 非 B 肝炎の肝細胞癌発生の関与についても吉野ら³⁾の輸血後肝障害の長期追跡調査研究によると一般人口と比較し輸血後肝障害例の肝癌にて死亡の危険性13.3倍、さらに輸血後に急性肝炎発症例では25.9倍の危険性を持つとされ、輸血後肝炎が肝細胞癌発症の因子と考えられている。しかしこれらは推計学的検討結果であり市田ら⁴⁾の17年間にわたる16例の非 A 非 B 型輸血後肝炎の経過追及の内からは1例の肝細胞癌が発見されたのみであるので肝癌への進展については可能性はあるがまだ確定的ではないとしている。観察期間を更に10年延ばした追及の結果が待たれる。肝細胞癌の中の輸血歴を持つ症例は全国集計でも23%と高率である⁵⁾。われわれの症例では近年増加傾向にあり約25%を占めるにいたっ

ている。

輸血を受けてから肝細胞癌発見までの期間については岡部ら⁶⁾、日本肝癌研究会⁵⁾の報告でもほぼわれわれと同じようであり大半の症例は20~30年の間に限られている。そして発見時の生化学検査では96%の症例はGOTまたはGPTが異常値である。また非癌部肝組織は組織学的には肝硬変とされる例が59.6%、慢性肝炎が38.6%、とさまざまな程度の肝障害が認められているがいずれにしても総ての症例で何等かの慢性の炎症像がみられている。

岡部ら⁶⁾による非A非B型肝炎とB型肝炎の比較ではその癌病巣の状態、進展状況などは非A非B型の方が進行症例が多く、非癌部肝組織所見も高度障害例が多いとされている。そして必然的に予後もB型症例より悪いとされている。われわれの症例では3年生存率は輸血関連群が良好であるが5年生存率は両者ではほぼ同じであった。しかし無再発生存率では明らかにHB関連群の方が良い結果である。これはHB関連群では術後早期の再発死亡例が多いがゼロコンバージョンを起こした症例では再発が極端に少ないため術後3年頃より生存曲線は横這いとなり長期予後は良好となるのに対し輸血関連群では経年的に再発例が増加するため生存曲線が直線的に下降してゆくことに起因している。このような要素により年がたつにつれ非A非B型肝炎の方が生存率は悪くなるものと思われる。

近年肝癌検診が行われるようになってきており、肝癌のハイリスク症例をどのような基準で集約するか検討されており輸血既往も条件の一つとされている⁷⁾。さらに輸血後20年経過例でしかもトランスアミナーゼの異常を認める症例という条件を付けるとより見落しなくしかも無駄がない症例の抽出ができると思われる。

結 語

1. 肝細胞癌の背景因子としてHBs抗原陽性

の頻度は減少してきており、輸血既往を持つ、いわゆる非A非B型肝炎の頻度が増加してきている。

2. 輸血後肝細胞癌発見までの期間は平均26.5±4.7年と70%の症例は20~30年の間に集中している。

輸血後急性肝炎の発症は12例のみである。

肝細胞癌発見時の血液検査で96%の症例はGOTまたはGPTが異常を示した。

非癌部肝組織所見ではすべての症例で何等かの慢性炎症の所見が認められた。

3. 切除後の予後はB型関連症例に比べて不良である。

4. 以上より20年前後以前に輸血既往がある症例で、GOTあるいはGPTの異常が認められる症例は肝細胞癌のハイリスクとして取り扱うことが必要であると結論される。

文 献

- 1) 津熊秀明, 藤本伊三郎, 大島 明: HBs抗原キャリアの肝細胞癌罹患リスク. 肝臓 27: 1281-1288, 1986
- 2) 深尾 彰: B型肝炎ウイルスと肝細胞癌との関連に関する疫学的研究—地域疫学的研究とコホート研究—. 日消病会誌 82: 232-238, 1985
- 3) 吉野 泉, 飯島敏彦, 今井 康ほか: 輸血後肝障害の長期追跡調査研究. 肝臓 27: 1665-1669, 1986
- 4) 市田隆文, 市田文弘: 非A非B型肝炎の遷延, 慢性化および肝細胞癌への移行. 日本臨床 46: 2669-2675, 1988
- 5) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に関する追跡調査—第8報—. 肝臓 29: 1619-1626, 1988
- 6) 岡部和彦, 前山史朗, 鈴木 博ほか: 非A非B型肝炎と肝細胞癌. 内科 61: 613-615, 1988
- 7) 美馬聡昭, 福田守道, 板谷晴隆ほか: 超音波を主体とした肝癌の集団検診. 日消集検誌 66: 39-47, 1985
- 8) 田中幸子, 大島 明, 北村次男ほか: 効率的な肝癌検診システム. 日消集検誌 63: 41-47, 1984