

固形癌の疫学

連載 第7回

肝癌のリスクファクター

田中恵太郎*

はじめに

わが国における原発性肝癌の9割以上は肝細胞癌であり¹⁾、本稿では肝細胞癌(以下、肝癌)の危険因子について述べる。わが国における肝癌の大部分が肝炎ウイルス感染によることは明らかであるが、他の環境要因(飲酒・喫煙・食事など)と宿主要因(ホルモン・遺伝的素因など)も肝炎ウイルス感染を基盤とした肝癌罹患への修飾要因として作用していることが推測される。

1. 肝炎ウイルス感染

慢性B型肝炎ウイルス(HBV)感染については、われわれが福岡県で行った症例対照研究では、肝癌患者204名中HBs抗原陽性率19%であったのに対し、健常対照者410名中陽性率は2%であり、肝癌の相対危険は13.8と推定された²⁾。Beasleyらが台湾で行った22,707名のコホート研究では、平均8.9年間の追跡後、HBs抗原陽性者3,454名中152名の肝癌発生がみられたのに対し、HBs抗原陰性者19,253名中ではわずかに9名の肝癌発生しかみられなかった³⁾。この結果では、HBs抗原陽性者の肝癌の相対危険は98倍という値となった。その他、多くの症例対照研究では10~20倍前後の相対危険が報告

されている。世界的にみるとHBVが最も重要な肝癌の危険因子であるが、わが国においては相対的にその寄与率は減少を続けており、1994~1995年では肝癌患者のHBs抗原陽性率は17%である¹⁾。しかし、40歳未満の若い肝癌患者におけるHBs抗原陽性率は68%と高い¹⁾。HBV感染による肝発癌のメカニズムとして、HBVゲノムが宿主肝細胞へ組み込まれることによる挿入変異、HBVのX遺伝子によるトランス活性化⁴⁾などが示唆されている。しかし、肝発癌に特異的な癌遺伝子の活性化、癌抑制遺伝子の不活化は発見されていない。一方で、肝臓の持続炎症により肝細胞の破壊と再生が繰り返され、この結果遺伝子変異が蓄積しやすい状態になることが重要とする見方がある。われわれの成績では、肝硬変患者96名を追跡した結果、追跡開始時点でGPTが50未満の者は、肝硬変の病因(ウイルス性・アルコール性など)にかかわらずその後の肝癌発生率は極めて低く(図1)、少なくとも持続炎症が重要であることは示唆された⁵⁾。

C型肝炎ウイルス(HCV)については、われわれの成績では肝癌患者における第二世代抗HCV抗体陽性率が肝癌群78%、対照群7%であり、抗体陽性者の約8割にHCV-RNAを検出した⁶⁾。抗HCV抗体陽性者の相対危険は、抗HCV抗体陰性・HBs抗原陰性である者を基準にすると340倍と推定された⁶⁾。わが国における肝癌の7~8割に寄与しているものと推測され、わが国で

固形癌 の疫学

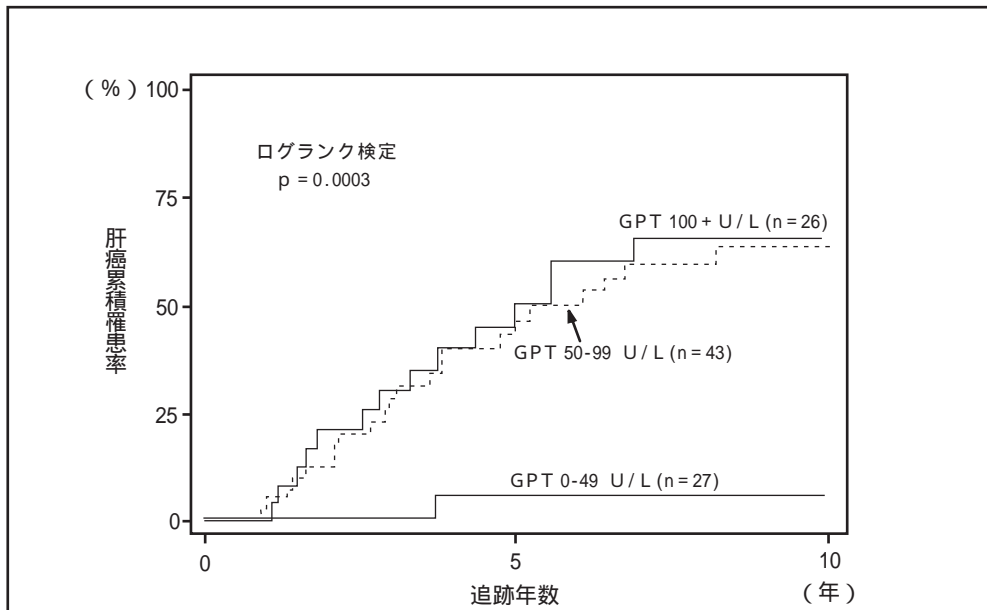


図 1

肝硬変患者96名 (H B s抗原陽性15名, 抗H C V抗体陽性・H B s抗原陰性52名, 両マーカー陰性12名, H B s抗原陰性・抗H C V抗体未測定17名)における血清G P T値別の肝癌罹患率。血清G P Tが50U/L未満の者27名中肝癌に罹患したのは1名のみであった。

はその対策が最も重要な因子である。H C V遺伝子型のなかで, genotype 1b H C Vに感染した者が肝癌に罹患しやすいのではないかと注目され, われわれはこの考えを支持する結果を得たが⁶⁾, 他の研究では関連を見出せないものも多く, 結論は得られていない。また, 血中あるいは肝組織中H C V-RNA量と肝癌罹患の関連についても多くの検討がなされてきたが, これについても結果が一貫していない。H C Vについては, H B Vのような肝細胞ゲノムへの組み込みは観察されていないが, 最近H C Vのコア蛋白が肝発癌に直接関与している可能性が示唆された⁷⁾。この他, H C V感染に伴う肝障害も重要な役割を演じているものと推測され, これにはH C V感染による直接の肝障害と, 宿主側の細胞性免疫応答の関与が示唆されている。

H B V, H C Vの他に近年G Bウイルス-C, T Tウイルスなどが肝炎ウイルスの候補として発見されているが,

肝癌との関連は明らかではない。

2. 飲酒・喫煙・食事

飲酒と肝癌の関連について, コーホート研究あるいは症例対照研究では, 2~3倍前後の相対危険を報告しているものが多い。われわれの研究においても多量飲酒者(日本酒換算1日3合10年以上)の相対危険は1.8であり, 肝癌発生の13%が多量飲酒に起因するものと推定された²⁾。従来, 多量飲酒の結果としてアルコール性肝硬変を発症した後に肝癌に進展する, という経路が考えられていたが, H C V感染に関する検討が可能になった後, わが国の大部分の肝癌患者はH B VかH C Vに感染していることが明らかとなった。わが国では, アルコール性肝硬変を経由するよりも, H B V・H C Vキャリアが飲酒することにより, 肝癌発症のリスクが増大した可能性

固形癌 の疫学

を考える方が妥当であろう。飲酒による肝発癌機序としていくつかが考えられているが、1つはエタノール摂取によって肝の薬物代謝酵素(チトクローム P450 2E1 など)が誘導され、その結果前癌物質(ニトロソアミンなど)から発癌物質への代謝活性化が進む機序が考えられている。この他、エタノール摂取あるいは栄養不良による肝内ビタミンAの減少・免疫能低下、エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドによるDNA障害、種々の機序によるエタノールとその代謝産物による肝障害などが考えられる。

疫学的研究の一部で、喫煙と肝癌リスクの正の関連が報告されている。この関連は飲酒とは独立であり、肝硬変から肝癌への進展において特に重要であったとする報告もある⁸⁾⁹⁾。ただし関連がみられなかったとする報告も多く、結論は得られていない。

食事と肝癌に関する検討は、アフラトキシンに関するもの以外は少ない。わが国における食品のアフラトキシン汚染はほとんど問題にならないと思われるが、中国における追跡集団内症例対照研究では、尿中アフラトキシンとその代謝物が検出された者の相対危険が4倍上昇していることが報告されている¹⁰⁾。アフラトキシンの汚染地域の多くはHBV感染の高率地域でもあり、肝発癌において慢性HBV感染とアフラトキシン摂取が相乗的に作用している可能性が示唆されている。この他、野菜の摂取頻度が少ないこと、および血中レチノール濃度低値と肝癌リスク上昇との関連が報告されている¹¹⁾。また、無作為介入研究でレチノイドである polyphenolic acid の投与が肝癌再発の頻度を減少させたという報告がある¹²⁾。

3. その他の要因

経口避妊薬服用は肝癌リスク上昇と関連していたとする疫学的研究があるが、この関連は肝炎ウイルス感染が

高率の地域においては観察されなかった¹³⁾。また蛋白同化ホルモン(男性ホルモン)の投与を受けた者における肝癌の症例報告があり、血中テストステロン濃度が高い者に肝癌リスクが高いとする追跡集団内症例対照研究がある¹⁴⁾。われわれが男性肝硬変患者46名を平均5.1年追跡した結果では、血清テストステロン濃度/エストラジオール濃度比がその後の肝癌罹患の強い予測因子であった。すなわちテストステロンが促進的に、エストラジオールが抑制的に作用しているものと推測され、肝癌が男性に高率であることに合致していた¹⁵⁾。

遺伝的素因としては、チトクローム P450 2E1¹⁶⁾および2D6¹⁷⁾、N-アセチル転移酵素¹⁷⁾の遺伝子多型が肝癌と関連していたとする報告がある。これらの遺伝子多型と飲酒・喫煙などの環境要因の相互作用は興味深い問題であり、今後の検討が必要である。

この他、ヘモクロマトーシス患者に高率に肝癌が合併することが報告されており、鉄過剰が肝癌発生に促進的に作用する可能性が示唆されている¹⁸⁾。また、日本住血吸虫症と肝癌の関連も示唆されている¹⁹⁾。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査 - 第13報 - . 肝臓40 : 288-300, 1999
- 2) Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, et al : Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma : a case-control study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer* 51 : 509-514, 1992
- 3) Beasley RP : Hepatitis B virus- the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61 : 1942-1956, 1988
- 4) Kim CM, Koike K, Saito I, et al : HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 351 : 317-320, 1991
- 5) Tanaka K, Sakai H, Hashizume M, Hirohata T : A long-term follow-up study on risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese patients with liver cirrhosis. *Jpn J Cancer Res* 89 : 1241-1250, 1998

固形癌 の疫学

- 6) Tanaka K, Ikematsu H, Hirohata T, Kashiwagi S : Hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese: possible role of type 1b ()infection. *J Natl Cancer Inst* **88** : 742-746,1996
- 7) Moriya K, Fujie H, Shintani Y, et al : The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* **4** : 1065-1067, 1998
- 8) Hirayama T : A large-scale cohort study on risk factors for primary liver cancer, with special reference to the role of cigarette smoking. *Cancer Chemother Pharmacol* **23** : 114S-117S, 1989
- 9) Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al : Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* **328** : 1797-1801, 1993
- 10) Ross RK, Yuan JM, Yu MC, et al : Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet* **339** : 943-946, 1992
- 11) Yu MW, Hsieh HH, Pan WH, et al : Vegetable consumption, serum retinol level, and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* **55** : 1301-1305, 1995
- 12) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **334** : 1561-1567, 1996
- 13) Trichopoulos D : Etiology of primary liver cancer and the role of steroidal hormones. *Cancer Causes Control* **3** : 3-5, 1992
- 14) Yu MW, Chen CJ : Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* **53** : 790-794, 1993
- 15) Tanaka K, Sakai H, Hashizume M, Hirohata T : Serum testosterone to estradiol ratio and the development of hepatocellular carcinoma among male cirrhotic patients. (submitted)
- 16) Yu MW, Gladek-Yarborough A, Chiamprasert S, et al : Cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase M1 polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **109** : 1266-1273, 1995
- 17) Agundez JAG, Olivera M, Ladero JM, et al : Increased risk for hepatocellular carcinoma in NAT2-slow acetylators and CYP2D6-rapid metabolizers. *Pharmacogenetics* **6** : 501-512, 1996
- 18) Deugnier Y, Turlin B, Loreal O : Iron and neoplasia. *J Hepatol* **28** : 21S-25S, 1998
- 19) Inaba Y, Maruchi N, Matsuda M, et al : A case-control study on liver cancer with special emphasis on the possible aetiological role of schistosomiasis. *Int J Epidemiol* **13** : 408-412, 1984