

31 外科MOOK 肝癌・胆道癌

編集主幹／草間 悟
和田達雄
三枝正裕

編集企画／戸部隆吉

1986年2月5日



金原出版

東京・大阪・京都

肝癌・胆道癌

編集主幹 昭和大学教授 草間 悟
昭和大学豊洲病院院長

東京大学教授 和田 達雄

東京大学名誉教授 三枝 正裕
国立療養所中野病院院長

編集企画 京都大学教授 戸部 隆吉



金原出版株式会社

東京・大阪・京都

脳血管障害 編集企画／東北大学教授 鈴木二郎——外科 MOOK. 32. 次号予告

I. 最近の診断学の進歩

1. X線 CT と Emission CT 上村和夫
2. NMR 安里令人
3. Digital Angiography 小塚隆弘

II. 出血性疾患の外科治療

1. 高血圧性脳内出血
 - a. 被殻出血 金谷春之
 - b. 視床出血 水上公宏
 - c. 皮質下出血 種子田護
 - d. 小脳出血 加川端夫
2. 脳動脈瘤
 - a. 手術時期, 手術適応 桜井芳明
 - b. Willis 輪前半部動脈瘤 坂本哲也
 - c. 椎骨—脳底動脈瘤 山浦晶
 - d. 巨大動脈瘤 児玉南海雄

e. 脳血管攣縮

浅野孝雄

3. 脳動静脈奇型

- a. 手術適応, 予後 貫井英明
- b. 後頭蓋窩脳動静脈奇型 端和夫
- c. 頸動脈海綿静脈洞瘻 米川泰弘

III. 虚血性疾患の外科治療

1. 頸部内頸動脈病変 遠藤俊郎
2. 頭蓋内外血管吻合術 中川翼
3. 急性期血行再建術 吉本高志

IV. 脳血管モヤモヤ病の外科治療

1. 頸部交感神経切除術 藤原悟
2. EDAS (encephalo-duro-arterio-synangiosis) 松島義治
3. 頭蓋内外血管吻合術 唐沢淳

外科 MOOK ご購読のお申込みは最寄書店または直接小社宛前金にてご予約ください。

定価 5,200 円 (送料 300 円)

肝癌・胆道癌 <外科 MOOK No. 31>

定価 5,200 円 送料 300 円

昭和58年6月30日 第1刷発行

© 1983 <検印省略>

編集主幹 草間 悟 和田 達雄

三枝 正裕

編集企画 戸部 隆吉

発行者 金原 秀雄

発行所 金原出版株式会社

本社：〒113-81 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 (03) 811-7161 振替 東京 2-151494

支社：〒550 大阪市西区江戸堀 1-23-33

〒602 京都市上京区河原町通り丸太町上ル

明石印刷株式会社 誠光社印刷製本株式会社

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更いたしません。
乱丁・落丁のものはお取替いたします。

ISBN 4-307-62431-9

編集にあたって

最近の数年間に、肝癌の診断と治療は、わが国で急速に向上した。

わが国の原発性肝癌の80%以上が肝細胞癌であり、その多くは乙型肝炎に合併し、肝炎、とくにB型肝炎と関連のある疾患であることが明らかにされ、しかも、肝細胞癌は高率にAFPを産生し、AFPが腫瘍マーカーとして、その診断にも、治療経過観察にも応用し得ることが明らかになり、一方、ECHO、CTなど侵襲の少ない画像診断法が普及し、切除可能な肝細胞癌が数多く発見されるようになった。

他方、外科領域では、肝硬変を合併した悪条件下の原発性肝癌に対しても、わが国の外科医は敢然と立ち向かい、肝ミトコンドリア-チトクローム量測定、OGTT、ICGR_{max}など、残存肝機能予備力判定に役立つ諸種の検査方法を開発して、肝切除を積極的に行ってきたが、国立がんセンター肝外科チームは、術中エコーを駆使して亜区域切除の方法を開発し、肝硬変を合併した肝細胞癌に対する安全な手術術式を確立した。安全性と根治性の相反した命題の解決は今後に残されており、また切除限界を超えた症例に発生する肝不全や多臓器障害あるいはその対策としての人工肝臓などについては今回は紙面の都合で割愛した。

肝硬変に合併した肝細胞癌は、地域的にみてわが国と中国を中心としたアジア地区に多く、肝硬変を手術禁忌とする欧米の外科学者らには、硬変肝に対する積極的な外科治療の姿勢がまだまだ十分に理解し得ない現況である。

また、肝動脈と門脈の二重支配を受ける肝臓の中で発生する肝癌が、切除不能の場合、動脈結紮により、また症例によっては門脈結紮が、治療効果を発揮することは、外科医により確認され、治療法ともされてきたが、侵襲の少ない肝動脈塞栓療法は、さらに安全に、しかも確実な治療効果をあげることが実証され、現在では広く普及されつつある。

切除可能な肝癌の診断法がほぼ確立し、切除術式と切除限界の範囲決定の方法がほぼ確立した現在、TAEの正しい評価と適応、肝癌治療の切除成績の向上が、この数年の間にわが国で生まれ出ることとはまちがいない。

読者は、肝癌の診断と治療における黎明期にあるわが国の現況を本書により、よく理解されるであらう。

一方、肝細胞癌が、疫学・診断治療すべての面でこのように目ざましい進歩を示したのに比較すると、同じ原発性肝癌でありながら胆管細胞癌は頻度も少ないが疫学的にも明らかでなく、診断技術・治療成績でも、依然としてとり残されている。また、一步肝外に出ると“胆道癌”として取り扱われ、あたかも別個の癌であるかのような印象を与えている。

本書は、現時点における肝癌、胆道癌の基礎、診断・治療の現況をわが国における指導的立場で活躍しておられる方々に依頼して、平易な解説書を目的として編集したものである。

まさに黎明期であり、多くは現在進行形の業績で、数年の内に、さらに改訂版を要求されることは論をまたない。

ただ、第一線で活躍されていてご多忙な日々にもかかわらず、依頼した原稿は一篇も残さずすべて期限内に完成され予定通り刊行された。

すべての原稿を拝読しながら、著者お一人お一人の、肝癌に対する熱意が感じられ、頭の下がる思いであったが、読者もまた自ずからその迫力を感じられることであろう。

昭和 58 年 7 月

戸部 隆 吉

紙魚皿・紙刊

司 間 草 紙魚皿・紙刊 特主筆

紙魚皿・紙刊 紙魚皿・紙刊

紙魚皿・紙刊 紙魚皿・紙刊

吉 瀬 昭 司 紙魚皿・紙刊

紙魚皿・紙刊

紙魚皿・紙刊

本書の内容の一部あるいは全部を無断で複写複製（コピー）することは、法律で認められた場合を除き、著作者および出版社の権利の侵害となりますので、その場合には予め小社あて許諾を求めて下さい。

肝癌・胆道癌

疫学および統計よりみた日本の肝癌	奥田 邦雄 1
肝癌および胆道癌の病理	神代 正道他 13
肝炎と肝細胞癌	市田 文弘他 21
肝癌の手術に必要な臨床解剖と規約	菅原 克彦他 30
手術のための肝機能予備力の把握	水本 龍二他 41
血中 AFP 動態からみた肝細胞癌の分類と進行度	松本 由朗 48
肝癌の血管造影診断	有山 襄 56
肝癌の肝シンチ診断	服部 信他 64
肝癌の超音波診断	幕内 雅敏他 70
肝癌・胆道癌の CT 診断	藤井 恭一他 82
肝切除術	長谷川 博他 104
肝切除後の術後管理	小澤 和恵他 113
原発性肝癌の根治的手術	萬西 洋一他 123
肝動脈遮断術	岡本 英三他 132
門脈枝結紮術	中瀬 明 139
肝癌に対する Transcatheter arterial	
embolization	山田 龍作他 147
抗癌剤動注療法	三浦 健他 158
食道静脈瘤を伴う合併肝癌の治療	井口 深 167
胆道癌の手術に必要な臨床解剖と規約	宮崎 逸夫他 173
胆道癌の早期診断	小山 研二他 183
胆道癌の画像診断	佐藤 博他 192
肝門部胆肝癌の手術	岩崎 洋治 204
中・下部胆管癌の手術	尾形 佳郎他 214
胆嚢癌の手術	田代 征記他 229
胆道癌に対する姑息手術	上山 泰男 245

疫学および統計よりみた 日本の肝癌

奥田 邦雄*

Summary

原発肝癌の大部分は組織学的に肝細胞癌である。その頻度は国により、また国の中でも地域により差があり、若年の男子について比較するとモザンビークと北欧との間に 500 倍位の差があり、その差は発癌と関係の深い B 型肝炎ウイルスだけでは説明できない。国別発生頻度の統計はかなり不正確であるが、いくつかの例外の国を除くと、HB キャリヤーの頻度と肝癌発生頻度との間にはある程度の平行関係がある。戦後本邦では著明な増加が認められているが、世界的にも全般に増加の傾向が報告されており、環境発癌因子の増加が考えられる。

I. 癌の種類、発癌因子

原発性肝癌は肝細胞癌、胆管細胞癌、その混合型およびその他のまれな形の癌に分けられるが、肝細胞癌が圧倒的に多く、ことに原発肝癌の多い地域では肝細胞癌がその主体を占める。胆管細胞癌の頻度に関しては肝吸虫症の多い特殊な地域を除いては著しい地域差は無いと推定されている。したがって原発性肝癌の多い地域では肝細胞癌と胆管細胞癌の比率は大きく、逆に原発肝癌の少ない地域では胆管細胞癌が相対的に多いことになる¹⁾。

肝細胞癌は以前より肝硬変症と密接な関係にあることが分かっていたが、またモザンビークのような多発地域と北欧のように非常に少ない地域との間に 20 歳代の男性のみにについて比較すると 500 倍以上の頻度差があることもこの癌の特徴とされていたが、その理由がだんだん明

らかになりつつある。すなわち B 型肝炎ウイルスによる慢性の感染がその基底にあり、このウイルスの DNA が肝細胞の DNA に組み込まれることが明らかになってきたからである^{2,3)}。またアフラトキシンのような mycotoxin その他の環境の発癌物質の濃度との関係、およびそのような差を起こさせる温度、湿度、食習慣の違いなどがだんだん明らかにされつつある。

II. 原発肝癌の頻度

1. 地域別発生頻度

原発性肝癌の真の発生頻度は正確に把握することは難しい。すなわち剖検あるいは組織診断がされる症例が死亡例のごく一部に限られるからである。限られた地域で癌登録制度を行えば続発肝癌を含めた肝癌全体の頻度はかなり正確に出すことができそうであるが、実際には癌登録による統計がなかなか信用がおけない。また原発肝癌の少ない地域では比率が小さいため統

* Kunio OKUDA 千葉大学第 1 内科, 教授

表 1. 原発性肝癌訂正死亡率 (人口 10 万対) (Linsell, Higginson による⁹⁾)

地 域	男	女	地 域	男	女
Lourenço Marques, Mozambique	103.8	30.8	Hawaii, U.S.A. (Japanese)	6.7	1.1
Bulawayo, S. Rhodesia	47.5	34.2	Romania	5.7	4.8
Singapore (Chinese)	33.5	7.8	Jamaica	4.2	2.0
Natal, S. Africa (Africans)	28.4	6.9	Cali, Colombia	4.0	4.3
Cape Province, S. Africa (Africans)	26.3	8.4	Sweden	2.5	1.3
Dakar, Cap Vert, Senegal	24.5	10.0	Puerto Rico	2.5	1.6
Hawaii, U.S.A. (Hawaiians)	15.2	4.0	Alameda, California, U.S.A. (whites)	2.4	0.6
Singapore (Malay)	14.4	6.6	German Democratic Republic	2.3	1.2
Ibadan, Nigeria	11.2	4.8	S.W. Region, United Kingdom	1.7	0.6
Singapore (Indian)	11.2	6.5	New Zealand (European)	1.5	0.6
Geneva, Switzerland	9.7	1.3	Japan, Miyagi Prefecture	1.3	0.8
Natal, S. Africa (Indians)	9.5	3.8	Cape Province, S. Africa (whites)	1.2	0.6
Alameda, California, U.S.A. (blacks)	8.8	1.2	Finland	1.2	0.8
New Zealand (Maori)	7.8	1.7	Norway	1.0	0.4
Hawaii, U.S.A. (Chinese)	7.3	0.0	Bombay, India	0.5	0.1

計は不正確となる。たとえば肝癌の悪性腫瘍中での死因順位は死因届によると第3位、がん登録によれば13位 (日本) あるいは9位と22位 (米国) というように著しく異なる⁴⁾。原発肝癌のきわめて多いシンガポールのような狭い地域で行う登録制度ではかなり正確である。そのような眼で従来の疫学の論文を読むと、その数字がきわめて不正確であることが分かる。たとえば Linsell, Higginson の論文⁵⁾ の統計を示すと表1のようで、この表では日本 (宮城県) の原発肝癌が人口10万人につき男子で1.3名、スウェーデンが2.5名、ジュネーブが9.7名、ボンベイが0.5名となっており、まったく信用がかけないことが明らかである。たとえばジュネーブで日本の7~8倍原発肝癌があるということになるが実状はちょうど逆である。インドでも肝癌は決して少なくなく、HBsAg キャリヤーもかなり多く、たとえば New Delhi の Nayak⁶⁾ の研究では肝細胞癌50例中94%、肝硬変58例中71%に HBsAg が肝細胞内で陽性であった。すなわち北欧より少ないことは考えられない。しかし理由は明らかでないが、スリランカでは昔から肝癌が少ないといわれている。正確な統計はない。また1971年のWHOのdata bankから青木が調べ出した成績に基づいた Munoz, Linsell⁷⁾ の表を引用すると表2のよ

うで、これでは国別の関係がかなり改善されている。男女比では肝細胞癌は圧倒的に男性に多い疾患で、その点では他の慢性疾患 (慢性肝炎、肝硬変) よりもさらに差が著明である。表1でみるとコロンビア、インドは男女比が逆転しておりまた表2でもポーランドでは女性の方が多いという成績で、このような統計が不正確であることを裏書きしている。ちなみにわれわれの剖検例426例の統計では男女比は7倍、全国剖検輯報では約4倍である⁸⁾ (表3)。Doll, Waterhouse の編集した「5大陸における癌頻度」という著書^{9,10)}に基づいて高頻度国、中等頻度国、低頻度国別に分けて示したのが表4である。日本が低頻度国に入っている。

先進国だけの発生頻度を肝・胆道系悪性腫瘍という病名で比較した瀬木の統計は図1で¹¹⁾、これで分かるように日本の男性は世界第1位、女性は3位である。厚生省の人口動態統計の部位別悪性新生物訂正死亡率によると表5のような成績で1960年以降人口10万人につき男性では肝臓癌 (原発続発を分けていない) は8.2~11.0名女性では4.3~6.6名となっている。また人口10万につき男性新生物による死亡は1977年では男性では148.7人のうち肝癌による死亡は14.2人、9.4%でU.S.の1.97%よりはるかに高い (表6)。

表 2. 原発肝癌訂正*死亡率(人口10万対)(Munoz, Linsell による²⁾)

高 頻 度 地 域				中 等 頻 度 地 域				低 頻 度 地 域			
国	男	女	M/F	国	男	女	M/F	国	男	女	M/F
Hong Kong	38.9	8.6	4.5	Czechoslovakia	6.2	4.4	1.4	New Zealand	2.6	0.9	2.9
Greece	16.8	8.9	1.9	Belgium	5.7	3.7	1.5	Sweden	2.5	1.5	1.7
Japan	12.5	6.2	2.0	Austria	5.6	2.8	2.0	UK, Scotland	2.5	0.9	2.8
Italy	10.7	7.7	1.4	FR of Germany	5.1	3.5	1.5	Ireland	2.5	1.9	1.3
Spain	10.4	9.2	1.1	Switzerland	4.4	1.5	2.9	Mauritius	2.4	1.5	1.6
Bulgaria	10.4	6.6	1.6	Thailand	4.1	1.4	2.9	Norway	2.0	0.9	2.2
Poland	7.7	8.9	0.9	Israel	3.7	3.8	1.0	USA	1.4	0.6	2.3
Yugoslavia	7.5	4.9	1.5	Denmark	3.3	2.2	1.5	Australia	1.4	0.7	2.0
France	7.1	3.7	1.9	Finland	3.1	2.0	1.6	UK, England and Wales	0.9	0.4	2.2
Hungary	7.0	5.2	1.3								

* 世界標準人口により訂正, 死亡は原発肝癌および原発続発の不明な肝癌を含む。

表 3. 日本剖検報による肝癌肝硬変の頻度(宮地による)

年度	総剖検数	肝 細 胞 癌			肝 硬 変		
		男	女	不 詳	男	女	不 詳
1958	5,231	118	30	1	254	143	0
1959	5,275	126	30	0	315	153	0
1960	5,933	149	43	0	350	143	0
1961	6,591	176	52	0	421	202	0
1962	7,311	194	30	0	487	224	0
1963	8,407	221	45	1	509	206	0
1964	8,900	261	76	2	535	270	0
1965	10,283	288	62	0	637	262	0
1966	10,657	346	83	0	718	303	0
1967	12,558	386	97	5	784	339	0
1968	15,138	545	116	0	1,000	471	0
1969	14,202	510	117	0	958	504	0
1970	13,034	543	113	0	880	440	0
1971	13,031	584	136	0	932	428	0
計	136,551	4,447	1,030	9	8,780	4,087	0

このような統計での問題は肝癌として死亡届が出る中で原発と転移癌の比率である。剖検時には癌で死亡した患者のかかなりの比率で肝に転移があるが、原発部位が明らかなものは肝癌という死亡届にはならない。いいかえると原発部位が外からでも明らかな(たとえば胃癌, 甲状腺癌, 子宮癌など)場合,あるいは病院で診断がついて手術できずに死亡したような例では原発部位の癌として届け出されるであろう。したがってこの比率がなかなかはっきりしない。原発肝癌の多い地域は大部分が肝細胞癌であろうが、逆に原発肝癌のきわめて少ない国ではそのような診断をなかなかつけないであろう。

アジア太平洋肝臓学会が1978年に発足したが、この会の事業の一つとして原発肝癌の疫学調査が取り上げられ、著者をシンガポール大学のOon教授がその研究の責任者で、とりあえず行った調査の主な成績¹²⁾を表7に示す。この表から明らかなことは肝癌は中国にきわめて多く、また香港、シンガポールなど中国人系の人口の多いところで原発肝癌が多いということである。またニュージーランドではマオリ族に多いということで、この人種間の差はまたHBsAgキャリアの頻度ともある程度相関している。このような関係は世界各地で気づかれており、たとえばロスアンゼルスでは肝細胞癌

表 4. 肝癌訂正死亡率* (Munoz, Linsell による)

高頻度国 (>20/10 万人男)				中等頻度国 (5~10/10 万人男)				低頻度国 (<5/10 万人男)			
国	男	女	M/F	国	男	女	M/F	国	男	女	M/F
Mozambique (19)	99.3	41.7	3.1	Singapore, Malay	14.6	6.8	2.6	Romanian, Timis	4.6	5.0	0.9
Rhodesia, Bulawayo	64.6	25.4	2.5	Singapore, Indian	11.4	6.9	1.7	USA, Bay Area: black	4.2	1.7	2.5
Singapore, Chinese	34.2	8.0	4.3	Brazil, Recife	10.7	10.3	1.0	Japan, Okayama	4.1	2.9	1.4
South Africa, Natal: African	28.4	6.9	4.1	Nigeria	10.4	3.9	2.7	Puerto Rico	3.3	2.4	1.4
Senegal, Dakar (19)	24.5	10.0	2.5	South Africa, Natal: Indian	9.5	3.8	2.5	USA, New Mexico: Spanish	3.0	2.4	1.3
USA, Bay Area: Chinese	21.1	4.5	4.7	Switzerland, Geneva	9.4	1.4	6.7	USA, Bay Area: white	2.8	1.4	2.0
				Poland, Warsaw City	8.5	5.8	1.5	Israel	2.5	1.4	1.8
				Spain, Zaragosa	7.3	6.2	1.3	Colombia, Cali	2.4	2.5	1.0
				New Zealand, Maori	7.7	3.6	2.1	Canada, British Columbia	2.1	1.1	1.9
				France, Côte d'Or (22)	7.6	1.4	5.4	USA, Connecticut	2.0	0.7	2.9
				USA, New Mexico: American Indian	5.8	0.6	9.7	India, Bombay	1.4	0.6	2.3
				Jamaica	5.2	1.0	5.2	South Africa, Cape Province: white	1.2	0.6	2.0
				Cuba	5.1	5.0	1.0	UK, Birmingham	1.0	0.5	2.0

* 5大陸癌頻度 (文献8, 9) に基づく。

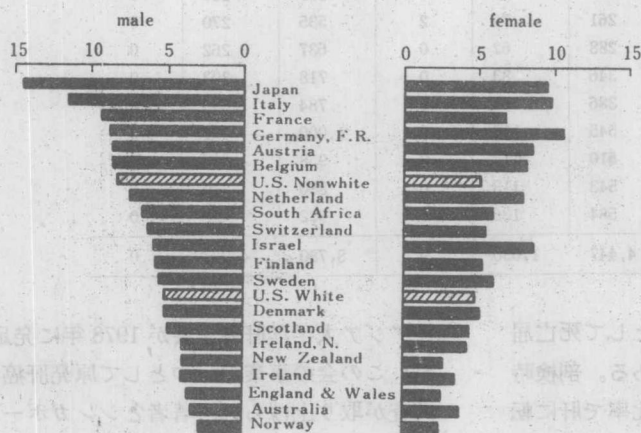


図 1. 肝・胆道系腫瘍による死亡率 (1966~67) 24 ヵ国 (先進国) の比較

訂正人口 10 万対 (瀬木, 栗原¹¹⁾ による)

は中国からの移民の中に多発しており, その多くは HBsAg 陽性で移民後 40 年近くを経た高齢者である¹³⁾。このことは, 中国からの移民が, HBsAg の carrier の状態を長く持続して肝細胞癌を起こしたことを示しており, ちなみに HBsAg の subtype は中国人のそれと一致する。フランスでもモロッコなど北アフリカからの移民の間に肝癌の発生が多くまたしばしば

HBsAg が陽性である。

もっとも正確な統計は剖検例中の肝細胞癌 (あるいは原発肝癌) の頻度で, これにより各国相互間の比較を行えば相対的な頻度差が出る。表 8 に文献から引き出した各国の剖検例中の頻度を示す。また biopsy 診断による頻度を表 9 に示す。

表 5. 本邦における肝臓癌訂正死亡率 (人口 10 万対, 厚生省人口動態統計)

年	'50	'55	'60	'65	'70	'74	'75	'76	'77	'78	'79	'80
男	8.5*	10.2*	9.6	8.2	8.6	8.4	8.5	9.2	9.4	10.1	10.6	11.0
女	6.1*	7.7*	6.6	5.7	5.0	4.4	4.4	4.4	4.4	4.5	4.4	4.3

* 胆嚢胆道癌を含む。

表 6. 男性部位別悪性新生物死亡率 (人口 10 万対と死亡割合百分率)

年	日 本 (男)		USA (男)	
	1974	1977	1974	1976
総悪性新生物	140.6 (100%)	148.7 (100%)	193.7 (100%)	199.2 (100%)
胃	57.0 (40.6%)	54.3 (36.5%)	8.5 (4.4%)	8.1 (4.1%)
腸 管	10.7 (7.7%)	12.1 (8.1%)	24.6 (12.6%)	25.0 (12.6%)
肝 臓	12.0 (8.5%)	14.1 (9.5%)	3.9 (2.0%)	3.8 (1.9%)
膵 臓	5.8 (4.2%)	6.6 (4.4%)	10.1 (4.2%)	10.4 (5.2%)
肺・気管	15.6 (13.2%)	22.5 (15.1%)	64.5 (31.4%)	64.3 (32.3%)
その他	略	略	略	略

表 7. アジア太平洋地域の肝臓の発生頻度 (APASL* 共同研究による)

国	頻 度
Singapore	34/10 万 (訂正人口)
Sri Lanka	0.6/10 万
Philippines	3~5/10 万
Hong Kong	505/425 万
Australia (原住民を除く)	1.2/10 万
New Zealand マオリ族	7.7/10 万 (訂正人口)
マオリ族	1.9/10 万 (訂正人口)
中華人民共和国	50.6/10 万 (多発地域)

* Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (Okuda, Oon, Pang).

表 8. 剖検例中の原発肝臓の頻度

国	時 期	剖検数	肝臓数	%
Denmark ¹⁴⁾	1934~59	14,881	45	0.3
France ¹⁵⁾	1959~66	2,540	42	1.7
Hong Kong ¹⁶⁾	1964~66	1,480	100	6.8
India, Bombay ¹⁷⁾	1947~68	14,881	50	0.3
Japan ⁹⁾	1958~71	229,645	5,486	2.4
Japan ¹⁸⁾	1969~78	241,870	8,731	3.6
Japan, Kurume ¹⁸⁾	1969~78	3,813	232	6.1
Mexico ¹⁹⁾	1953~66	6,558	37	0.6
Peru, Lima ²⁰⁾	1966	558	6	1.0
Pakistan, Dacca ²¹⁾	1960~65	5,451	11	0.2
Thailand ²²⁾	1959~70	12,265	297	2.4

2. 年次推移

本邦の剖検報からの肝細胞癌の頻度は 1960 年代は 2% 付近であったのが最近急に 4% と増えてきているが (図 2), 米国においても Boston²⁷⁾, Los Angeles とともに増加の傾向にあり (図 3), Peters¹³⁾ によると後者では 1964~68 をピークとしてまた下降傾向にあり, この現象は第二次世界大戦のときの米軍将兵に B 型肝炎が多発した (黄熱ワクチンによる) こととあるいは関係があるかもしれない。異論もある。世界各国の増減を調べたりオン IARC (癌研究所) の Saracci ら²⁸⁾ の調査によると男性では 37 地域の中で 24 地域で増加しており, 女性で

は 26 地域で増加している (表 10)。

3. 年齢との関係

国, 地域別の統計で南アフリカの Mozambique はどの統計をみてももつとも頻度が高いが, このように頻度が高いところでは発症年齢が若く, 年齢ピークは 25~34 歳のところにある (図 4)。本邦は 60 歳前後であるが, 少ない国では 70 歳以上がピークである。しかし訂正年齢別でみると, 発生頻度は決して加齢とともに低下するものではなく上昇傾向をたどる (図 5)。

III. HB ウイルスとの関係

HB ウイルスと肝細胞癌とはきわめて密接な関係があり、このウイルスを oncovirus あるいはそれに近いものとする学者が多い。すなわち最近の分子生物学的研究により、HB ウイルスの DNA が慢性肝疾患患者、ことに肝細胞癌患者の癌細胞のみならず、非癌部の肝細胞の核の DNA に組み込まれていることが明らかとなったからである^{2,3)}。HBsAg キャリヤーの多い地域に肝癌が多いことは現在確立された事実で、中国、台湾、東南アジアがその代表的な地域である。欧州においてはギリシャ、南イタリアにキャリヤーが多く、それより北は少なく、肝癌発生率もほぼそれと平行している。例外的な国としてグリーンランド、チリー、スリランカなどが知られている。小さな国の日本の中でも九州と東北、北海道との間に西高東低の HBsAg キャリヤーの頻度差、また肝癌発生率

表 9. 肝生検標本中の原発肝癌陽性率

国	時 期	生検総数	肝癌数	%
Kenya ²³⁾	1957~61	2,747	143	6.8
Malawi ²⁴⁾	1964~66	648	27	4.1
Sudan ²⁵⁾	1954~61	2,234	36	1.6
Tanzania ²³⁾	1957~61	2,940	88	3.0
Uganda ²³⁾	1954~60	2,926	199	6.8
(Korea ²⁶⁾)	1958~72	19,368*	214	1.1

* 内科入院総数、生検総数は不明

の差があり、図 6 は九州、東京都付近、北海道・東北の 3 地域の諸医学部で剖検した症例中の肝硬変、肝癌の頻度をみたものであるが、やはりそのような差がみられる。

すでに述べたように肝細胞癌患者中に HBsAg のキャリヤーが多いことは既知の事実であるがキャリヤーが非キャリヤーにくらべどのくらい発癌の危険が高いかということが最近

incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis among autopsies in Japan (1958-76)
(based on National Autopsy Registry)

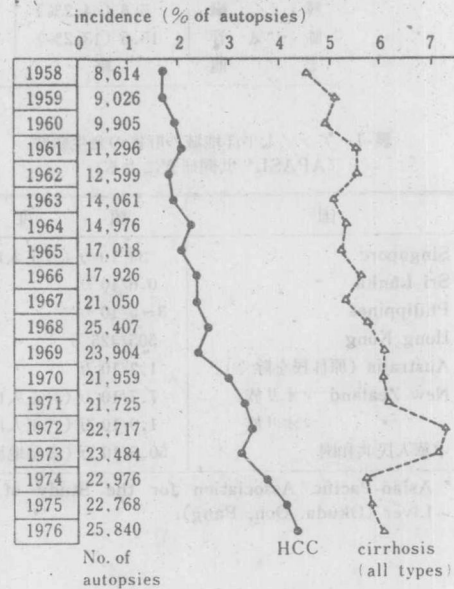


図 2. 本邦剖検報による剖検例中の肝細胞癌 (HCC) と肝硬変の頻度とその年次的推移

changing incidence of hepatocellular carcinoma (U. S. A.)

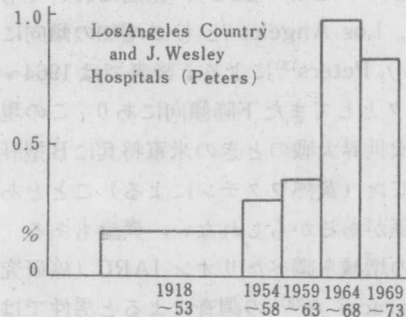
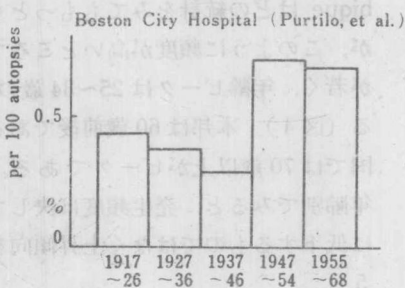


図 3. 米国の代表 2 地域 (Boston, Los Angeles) における肝細胞癌剖検例の相対的頻度^{13,27)}

表 10. 世界 37 地区における原発性肝癌の発生頻度の増減 (全年齢)

国, 地区; 人種	調査時期		増減△%	
	前	後	男	女
Finland	59~61	66~70	+6.3	+4.7
German Democratic Republic	64~66	68~72	+7.8	+3.3
Hungary, Szabolcs	62~66	69~71	0.0	+1.3
Hungary, Vas	62~66	68~72	+3.1	+10.0
Norway, urban	64~66	68~72	+12.5	+10.0
Norway, rural	64~66	68~72	+12.0	+40.0
Poland, Kracow	65~66	68~72	—	+1,088.9
Poland, Katowice	65~66	70~72	+120.4	+59.1
Poland, Warsaw	65~66	70~72	+35.0	+138.9
Sweden	59~61	66~70	+7.6	+9.4
UK, Birmingham	60~62	68~72	+2.8	+7.4
UK, Liverpool	59~62	68~72	0.0	+11.1
UK, South Metropolitan	60~62	66~71	+1.6	+3.1
Yugoslavia	56~60	68~72	-1.8	-2.8
Canada, Manitoba	60~62	69~72	-3.8	-0.9
Canada, Alberta	60~62	69~72	+26.3	+73.7
Canada, Newfoundland	60~62	69~72	+7.0	+5.3
Canada, Saskatchewan	60~62	69~72	+4.2	+7.9
USA, Alameda: white	60~64	69~73	-0.9	+4.9
USA, Alameda: black	60~64	69~73	-5.7	+4.6
USA, Connecticut	60~62	68~72	-1.8	-3.3
USA, New York	59~61	69~71	+2.9	-1.1
USA, El Paso: Latin	60~66	68~70	-16.7	+2.8
USA, El Paso: Other whites	60~66	68~70	0.0	-11.1
Puerto Rico	62~63	68~72	+2.4	+13.3
Hawaii: Caucasian	60~63	68~70	-1.8	-0.6
Hawaii: Hawaiian	60~63	68~70	+9.4	-4.4
Hawaii: Japanese	60~63	68~70	-4.7	+25.5
Colombia, Cali	62~64	67~71	-6.7	-8.8
Jamaica	58~63	67~72	+6.4	+1.2
India, Bombay	64~66	68~72	+36.0	+100.0
Israel: all Jews	60~66	67~71	+6.5	+6.7
Israel: non-Jews	60~66	67~71	+0.5	-6.4
Japan, Miyage	62~64	68~71	+5.9	-3.8
Rhodesia, Bulawayo	63~67	68~72	+7.2	-5.1
New Zealand: non-Maori	62~66	68~71	+4.8	+6.0
New Zealand: Maori	62~66	68~71	-0.2	+20.3
男性				
増加 24/37 (64.9%)				
不変 3/37 (8.1%)				
減少 10/37 (27.0%)				
女性				
増加 26/37 (70.3%)				
不変 0				
減少 22/37 (29.7%)				

やっと明確な数字として出されるようになった。その研究の一つは台湾における Beasley らの研究²⁹⁾で、国家公務員約 27,000 名を HB マーカーについて調べ追跡した研究で、その結

果 3,454 名のキャリアーから 3 年半の追跡期間中に 40 名の肝癌が発生、その後の追跡成績から、相対的危険率は 10 万人当たり年間 333 名、非キャリアー人口の約 200 倍⁴⁾。東京における

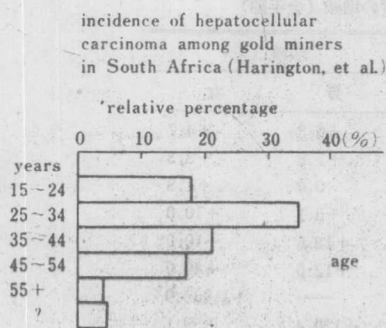


図 4. ヨハネスブルグ金山労働者（モザンビークよりの出かせぎ）間に発生する肝細胞癌とその年齢の関係

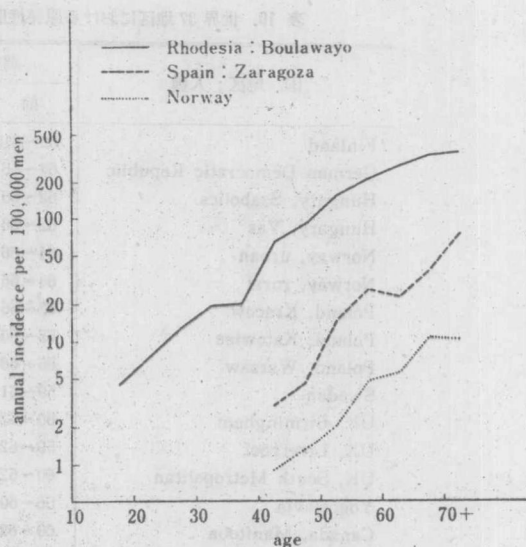


図 5. 訂正年齢人口当たりの年間肝臓死亡率 (Munoz, Linsell²⁾による)

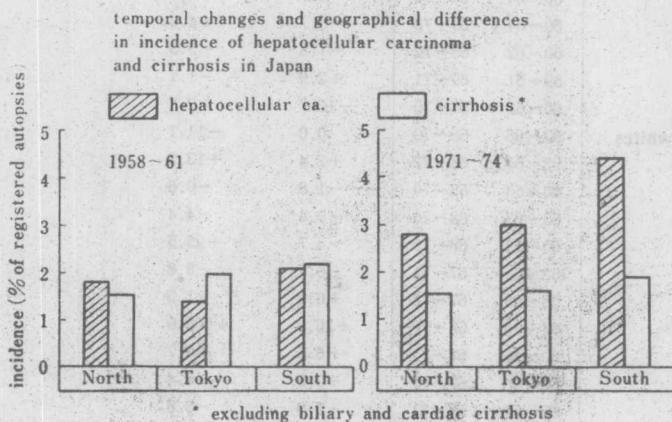


図 6. 本邦の南（九州）、東京（千葉を含む）、北部（北海道、東北）の各地区の医学部における肝細胞癌、肝硬変の剖検例の全剖検例に対する相対的頻度

佐久間、奥田の調査³⁰⁾では国鉄従事者 31,000 名中のキャリアー 202 名、5 年間の追跡研究から 10 万人当たり年間 396 名という成績である⁴⁾。

肝細胞癌患者の血清 HBsAg の陽性率は国によって著しく異なり、キャリアーの多い国ほどその陽性率も高く³¹⁾、台湾はキャリアーが成人の約 15%、20 歳代の男は 20% を越え²⁹⁾、肝癌の 90% は HBsAg 陽性である（表 11）。アフリカでもキャリアーの頻度は高いが、台湾以上ではなく、しかし台湾より肝癌発生頻度が高か高いということは、どうしてもアフラトキシン

を含めた他の発癌因子を想定せざるを得ない。本邦は 3% 前後である³¹⁾（表 11）。キャリアーの少ない欧米では肝細胞癌の HBsAg 陽性率は低く、アルコール性肝硬変に合併するものが多い（通常禁酒により microdular から macronodular に変わると起こりやすい³²⁾）。しかし教室の小俣の研究によるとロスアンゼルス市のアアルコールと関係ない肝硬変に肝癌の合併した例では組織内に高率に HB が染色され、他の肝癌多発国とほとんど変わらない³³⁾。

HBsAg 陰性で非 A 非 B 型肝炎ウイルスに起因する慢性肝炎疾患患者からの肝細胞癌発生も

表 11. 肝細胞 (HCC) 患者の HBsAg 陽性率 (Szmuness による³⁹⁾)

Country (reference)	Assay*	HCC		Controls	
		number tested	% positive	number tested	% positive
Bantu, S. Africa	CF	75	40.0	18,377	7.1
Bantu, S. Africa	RIA	158	59.5	200	9.0
Mozambique	RIA	29	62.0	350	14.3
Senegal	RIA	165	61.2	482	11.0
Senegal	RIA	117	64.1	99	13.0
Senegal	RIA	291	51.9	143	11.9
Uganda	CF	90	78.9	224	7.0
Uganda	RIA	49	61.2	—	—
Uganda	RIA	47	47.0	50	6.0
Zambia	RIA	19	63.1	40	7.5
Japan	IAHA	260	37.3	4,378	2.6
Japan	IAHA	81	37.0	—	2.6
Singapore (Chinese)	IAHA	156	35.0	1,516	7.5
Taiwan	IAHA	81	66.7	88	9.0
Taiwan	AGD	55	80.0	943	14.6
Taiwan	RIA	?	90.0	?	15~20
Vietnam	RIA	61	80.3	94	24.5
New Guinea	RIA	72	82.0	n.a.	8~20

* CF=complement fixation; RIA=radioimmunoassay;

IAHA=immucadherence hemagglutination assay; AGD=agar gel diffusion.

少なくないが、このような者のかなりの部分は anti-HBc 陽性³⁴⁾で、非A非Bウイルスの発癌因子としての貢献の程度はBにくらべると弱いと考えられる³⁵⁾。

IV. アフラトキシンとの関係

アフラトキシンは肝癌毒であり、少量長期投与により実験的にサカナを含めて多くの動物が肝癌を発生するが、ヒトについてはアフラトキシンが肝癌を作るという直接の証明はない。しかしサルを含めて多くの動物がこれによって肝癌を発生することから考えると、ヒトにおいてもいく種類かの mycotoxin が発癌の原因となっている可能性は大きい。インドで1974年アフラトキシンによる急性中毒の爆発的流行があり、約1,000名が肝障害を起こし、10名が死亡した³⁶⁾。現在までに生存者間に肝癌の発生をみていない (Tandon)。人体の急性実験と慢性実験の差とも考えられる。すなわちアフリカ、東南アジアでの調査では食物中に含まれるアフラトキシン量と肝癌発生率とがよく平行するとい

う成績が発表されている (表12)^{37~40)}。またモザンビークでは海岸地帯と山側では前者に肝癌が約9倍多く、この地方では食品を土の中に貯蔵する習慣があり、食品に黄かびが多いことは当然である。最近少しずつ生活様式が改善されてきた様子で癌発生率も減少傾向にあるといわれるが (表13)⁴¹⁾、ヨハネスブルグの肝癌研究の権威である Kew によるとこの成績は信頼できないとのことである (UICC Workshop "Hepatocellular Carcinoma", 1982)。

V. その他の発癌因子と関係

トロトラスト: トロトラストは1930~1945ごろに多くの国で血管造影に用いられ、わが国では戦傷者に多く用いられた。ThO₂ の出すアルファー線による長年の障害で、肝血管肉腫、胆管細胞癌および肝細胞癌が高頻度に発生する^{42,43)} (図7, 8)。トロトラスト肝沈着症の患者が高齢で死に絶えれば発生はやむことになる。

避妊薬、性ホルモン: 長期服用により肝腺腫が発生するが、まれに肝細胞癌の報告もあ

表 12. アフラトキシン摂取量と肝癌発生率の関係 (Wogan による³⁷⁾)

Population	Dietary aflatoxin intake (ng/kg body weight/day)	Cases of liver cancer* (no./100,000/year)					
		In adults (>15 years)				In total population (both sexes)	
		Men		Women			
		No.	Incidence	No.	Incidence	No.	Incidence
Kenya (high altitude)	3~5	1	3.1	0	0		
Thailand (Songkhla)	5~8	—	—	—	—	2	2.0
Swaziland (high-veld)	5~9	9	7.1	2	1.4		
Kenya (medium altitude)	6~8	13	10.8	6	3.3		
Kenya (low altitude)	10~15	16	12.9	9	5.4		
Swaziland (middle-veld)	8~15	24	14.8	5	2.2		
Swaziland (Lebombo)	15~20	4	18.7	0	0		
Thailand (Ratburi)	45~77	—	—	—	—	6	6.0
Swaziland (low-veld)	43~54	35	26.7	7	5.6		
Mozambique	222	—	35.0	—	15.7	—	25.4

* タイ国は1年間の成績、モザンビークは3年間の成績、ケニヤ、スワジールランドは4年間の成績

表 13. Mozambique 出身の金山労働者間における
肝癌発生率の通年的変化 (Harington らに
よる⁴¹⁾)

年	労働人口 (人年)	患者数	発生率 (10万対)
1964	77,052	62	80.5
65	84,904	62	73.0
66	88,771	69	77.7
67	91,792	79	86.1
68	90,576	66	72.9
69	88,346	47	53.2
70	72,648	59	63.7
71	95,898	43	44.8
計	709,987	487	平均 68.6

トトロラスト症患者の死因としての肝腫瘍と白血病
(Van Kaick, 他)

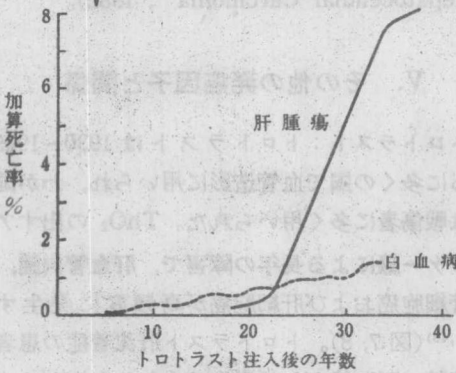


図 7. トトロラスト注入後の年数と肝腫瘍発生
頻度 (加算死亡率として) (Van Kaick
らによる⁴²⁾)

トトロラストによる肝悪性腫瘍
の発生と潜伏期間
(Baserga, Kahn, Da Silva Horta,
大河原の論文に基づく)

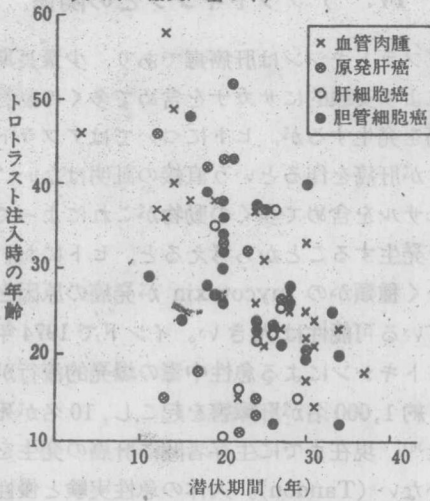


図 8. トトロラスト注入後の経過年数と原発肝
癌 (血管肉腫、肝細胞癌、胆管細胞癌)
の発生の関係 (奥田が文献より集計した
成績)