原 著

肝癌切除例の肝炎関連血清学的検査と予後因子 および非癌肝実質所見の検討

筑波大学臨床医学系外科（主任：深尾 立教授）

長 田 明 石 川 詔 雄 山 本 祐 二
辻 勝 久 大 塚 雅 昭 深 尾 立

肝癌切除56例（男性50例，女性6例，平均年齢56.2歳）を対象として，肝細胞癌（肝癌）とB型，C型肝炎の関連を明らかにする目的で，HBs抗原，HCV抗体の有無と病理学的腫瘍因子，非癌肝実質所見との関係について検討した。HBs抗原陽性例は，11例（19.6%），陰性例は，45例（80.4%）であった。HCV抗体は，25例中20例に陽性であった。HBs抗原陽性例は，平均50.6歳で，HBs抗原陰性例の59.0歳に比較して有意に若かった。肝実質所見では，HBs抗原陽性例中，肝硬変7例，慢性肝炎3例であった。HBs抗原陰性45例中，肝硬変41例，慢性肝炎1例であった。HBs抗原陰性例中，HCV抗体陽性例は17例で，すべて肝硬変であった。すなわち肝硬変は，HBs抗原陰性例，特にHCV抗体陽性例に有意に多く，慢性肝炎は，HBs抗原陽性例に有意に多かった。またHBs抗原やHCV抗体の有無により，病理学的腫瘍因子の程度に違いを認めなかった。

索引用語：B型肝炎，C型肝炎，肝細胞癌，肝切除術

緒 言

C型肝炎ウイルス（HCV）関連抗体であるC100-3抗体の測定系が，1989年に確立され¹⁾，HCVに対する検討がすすむにつれて，これまで非A非B型肝炎と診断されていた症例の多くが，C型肝炎と診断されるようになった。一方，第10回全国原発性肝癌追跡調査によると，本邦の肝細胞癌（肝癌）は，B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスに起因すると考えられる慢性肝障害を，高率に併存している²⁾。HBs抗原陽性肝癌は，肝癌全体の約18.2%，HCV抗体陽性肝癌は，71.7%を占める。

また諸家の報告では，HBs抗原陰性肝癌の76～94%は，HCV抗体陽性肝癌であるとも言われている^{3)～5)}。

そこで，肝癌とB型，C型肝炎との関連をみるために，当院の肝癌切除例におけるHBs抗原，HCV抗体の有無と非癌肝実質所見，および病理学的腫瘍因子の関係について検討したので報告する。なお病理学的腫瘍因子としては，当院の肝癌切除例における予後因子の検討で有意差のあった腫瘍径，組織学的被膜浸潤および組織学的血管侵襲の3因子について検討した⁶⁾。

対象および方法

1985年から1992年までに肝切除術を施行した肝癌56例を対象とした。その内訳は，男性50例，女性6例，平均年齢は， 56.2 ± 7.0 歳（39歳～82歳）であった。原発性肝癌取扱規約に準じた⁷⁾，肝切除術の内訳は，Hr2（5例），Hr1（11例），HrS（24例）およびHr0（16例）であった。術前療法として，46例にリビオドールマイトマイシン混濁液動注療法（L-TAI）⁸⁾を，5例にL-TAIと肝動脈塞栓術（TAE）併用を施行した。初期の5例は，血管造影のみで，L-TAIやTAEは施行していない。

HBs抗原は，Reversed Passive Hemagglutination（RPHA）法により測定した⁹⁾。HCV感染については，原則的に，C100-3抗体による第一世代の測定系とHCVのコア蛋白領域に対する抗体を含む第二世代の測定系⁹⁾¹⁰⁾を用いて判定した。1989年以前の保存血清を有する症例は，これを用いて測定し，また1990年までの数例は，第一世代のみの測定法を用いた。なお肝炎の診断は，肝癌手術前の時点で判定した。

肝実質は，L-TAIやTAEの影響の及んでいない部位から手術時に採取した。

統計学的検定による，平均値の差は，Student-t-test

1993年4月2日受付 1993年10月1日採用

を、症例数の差は、 χ^2 検定を用いた。

結 果

1. 肝炎関連血清検査について

HBs 抗原陽性は、56例中11例 (19.6%) であった。そのうち HCV 抗体陽性は3例、陰性2例、および不明6例であった(表1)。なお HCV 抗体不明例が、HBs 抗原陽性例11例中の6例と多いので以後は、これを HBs 抗原陽性例としてまとめて検討した。HBs 抗原陰性は、56例中45例 (80.3%) であり、そのうち HCV 抗体陽性17例、陰性3例、不明25例であった。HCV 抗体の検討では、HCV 抗体陽性例は、測定された25例中20例 (80%) であった。なお HBs 抗原陽性で HCV 抗体陰性であった2例中の1例は、第一、第二世代の HCV 抗体とも陰性、GOR 抗体(HCV との間に分子類似性のある蛋白に対する抗体)陰性、さらに HCV-RNA 陰性であり、以上の結果より B 型肝炎単独と判断した。他の HBs 抗原陽性、HCV 抗体陰性の1例と HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性の3例は、第一世代の HCV 抗体のみの判定である。

2. 年齢・輸血歴について

肝癌診断時の平均年齢は、HBs 抗原陽性例で50.6歳、HBs 抗原陰性例は、58.6歳であり、HBs 抗原陽性例の年齢が、有意に低い(表2)。HBs 抗原陰性例のうち、HCV 抗体陽性例は、57.9歳、HCV 抗体陰性、57.5歳、HCV 抗体不明、59.0歳と有意差を認めなかった。

輸血歴の明らかな症例は、56例中11例、19.6%であっ

表1 肝癌切除例の HBs 抗原、HCV 抗体

	HBs 抗原陽性	HBs 抗原陰性	計
HCV 抗体陽性	3	17	20
HCV 抗体陰性	2	3	5
HCV 抗体不明	6	25	31
計	11	45	56

表2 肝癌切除例における肝癌診断時の年齢と輸血歴

	年齢	輸血歴(+)	輸血後の平均期間
HBs 抗原陽性	50.6±6.5歳	2/11例	22.5±4.5年
HBs 抗原陰性 全体	58.6±7.2	9/45	28.6±7.0
HCV 抗体陽性	57.9±5.3	3/17	34.3±7.5
HCV 抗体陰性	57.5±1.0	0/3	
HCV 抗体不明	59.0±7.9	6/25	25.7±4.6

た。輸血後、肝癌診断までの平均期間は、HBs 抗原陽性例では、平均22.5年、陰性例では、28.6年であり、HBs 陰性例で長い傾向があった。HBs 抗原陰性例のうち HCV 抗体陽性例は、34.3年、不明例は、25.7年であった。なお無輸血手術の既往を4例に認めた。

3. 肝実質所見について

肝硬変は、48例 (全症例の85%) に認め、肝線維症と慢性肝炎は、それぞれ4例であった(表3)。HBs 抗原陽性例 (11例) 中、肝硬変は7例であり、そのうち HCV 抗体陽性例は3例であった。また HBs 抗原陽性例のうち、慢性肝炎は、HCV 抗体陰性の1例と HCV 抗体不明の2例の3例であった。

また HBs 抗原陰性 (45例) のうち、HCV 抗体陽性例 (17例) は、すべて肝硬変であり、HCV 抗体不明例 (25例) では、肝硬変22例、慢性肝炎1例であった。すなわち肝硬変は、有意に HBs 抗原陰性例、特に HCV 抗体陽性例に多く、慢性肝炎は、有意に HBs 抗原陽性例に多かった。

4. 腫瘍因子について

腫瘍径は、HBs 抗原陽性で平均5.2±5.0cm、陰性例では、4.4±3.2cm である。HBs 抗原陽性例のうち、HCV 抗体陽性例は4.1±3.0cm、HCV 抗体陰性例は4.0±1.8cm、HCV 抗体不明例は4.8±2.9cm と、それぞれ有意差はなかった。

組織学的被膜浸潤陽性は、HBs 抗原陽性例で11例中7例、陰性例では、45例中28例に認めた。組織学的血

表3 肝癌切除例の肝実質所見と HBs 抗原、HCV 抗体

	HBs 抗原陽性 (11例)			HBs 抗原陰性 (45例)			計
	HCV 抗体陽性	HCV 抗体陰性	HCV 抗体不明	HCV 抗体陽性	HCV 抗体陰性	HCV 抗体不明	
肝硬変	3	1	3	17	2	22	48
肝線維症	0	0	1	0	1	2	4
慢性肝炎	0	1	2	0	0	1	4
計	3	2	6	17	3	25	56

管侵襲陽性は、HBs 抗原陽性例で11例中1例に、陰性例で45例中4例に認めた。

3 因子とも、HBs 抗原陽性例と陰性例、HCV 抗体陽性例と陰性例の間に差を認めなかった。

考 察

DNA ウイルスである HBV は、高率に肝癌細胞の染色体に組み込まれていることが、明らかになってきた¹¹⁾。しかし発がんとの関連は、いまだ証明されていない。

肝炎の疫学的検討や臨床的検討によると、HCV と肝癌の密接な関連については、疑いのないところであるが^{2)~5)}、HCV は、1 本鎖の RNA ウイルスであり、逆転写酵素の存在も否定されており、HCV の宿主 DNA への組み込みはないと言われている¹²⁾。そのため HCV が、発がんに関与しているか否かについては、いまだ明らかではなく¹³⁾、HCV の肝内での増殖とそれに伴う慢性炎症や肝細胞の壊死および再生の繰り返し、発がんの重要な因子となっていることが推測される¹⁴⁾¹⁵⁾。

C 型肝炎関連抗体による測定系には、HCV 遺伝子の非構造遺伝子領域のうち NS-3 と NS-4 にわたる発現蛋白 (C100-3 抗原) に対する抗体 (C100-3 抗体) を用いた第一世代の測定系と、コア蛋白領域もカバーした recombinant 抗原系 (C22c 抗原, C33c 抗原, C100-3 抗原) による第二世代の HCV 抗体を用いた測定系とがある⁹⁾¹⁰⁾。C100-3 抗体の出現は、HCV の慢性化とよく相関するが、これを用いた第一世代の測定系は、感度の点で問題があると言われており、C 型慢性肝炎の約 20% に偽陰性もみられると言われている。一方、第二世代の測定系に用いられているコア抗体は、感染後早期に検出され、ある程度持続する性質をもち、C 型慢性肝炎の約 95% と高率に検出される⁹⁾。今回の検討においては、原則的にこの両者の測定系を用いた、HCV 抗体を陰性と判定された 5 例中、初期の 4 例は、第一世代のみで判定した結果であり、これらの症例では偽陰性の可能性が否定できない³⁾⁹⁾¹⁰⁾。

肝炎の背景因子と肝癌についての検討によると、HBs 抗原陽性肝癌は、HCV 抗体陽性肝癌に比して肝癌発症年齢が低く、若年発症例も散見される¹⁵⁾。すなわち B 型肝炎では、親から子への垂直感染が最も重要な感染経路であるのに対して、C 型肝炎では、血中の HCV 量も少なく、ほとんどが水平感染と考えられる。そのため初感染時の年齢は、B 型肝炎の方が低い¹⁶⁾。

肝癌との関連についての今回の検討では、HBs 抗原

陽性肝癌例の年齢は、HBs 抗原陰性肝癌例に比較して、有意に低くかった。なお最年少症例 (39 歳) は、HBs 抗原陽性肝癌であった。輸血後の年数には、有意差はないものの、HBs 抗原陰性肝癌で、平均 28.6 年と、HBs 抗原陽性例よりも長い経過を示した。

相対的治癒切除以上の肝切除術が施行された症例の、予後に影響を及ぼす組織学的因子は、腫瘍径、組織学的被膜浸潤、および組織学的血管侵襲の 3 因子であったが⁴⁾、HBs 抗原や HCV 抗体の有無によって、これら 3 因子の程度には、差異は認められなかった。しかし、伊藤らは、HBs 抗原陽性肝癌では、腫瘍径 10cm 以上の症例と Vp3 症例が、有意に多いと報告しており、その理由として、鎖静化した B 型慢性肝炎例において、外来での経過観察がおろそかになるためであろうと述べている¹⁷⁾。

HBs 抗原陽性肝癌には、慢性肝炎の併存が散見されるのに対し、HCV 抗体陽性肝癌のほとんどは、肝硬変に併存すると言われている⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾。今回の検討でも、病理組織学的に慢性肝炎と診断された 4 症例のうち 3 例が HBs 抗原陽性例であった。HBs 抗原陰性肝癌 45 例のうち、肝硬変併存例は 41 例、慢性肝炎併存例は 1 例であり、肝硬変は、特に HCV 抗体陽性例に多かった。この結果は、HCV 感染は肝硬変を経過した後、肝癌を発症するのではないかとする、諸家の報告を支持するものである^{3)~5)14)}。

結 語

肝硬変併存肝癌は、HBs 抗原陰性例、特に HCV 抗体陽性例に多く、慢性肝炎併存肝癌は、HBs 抗原陽性例に多かった。年齢は HCV 抗体陽性例を含む HBs 抗原陰性肝癌例に比べ、HBs 抗原陽性肝癌例では、有意に低くかった。

肝癌切除例の予後に影響を与える組織学的被膜浸潤や組織学的血管侵襲の有無および腫瘍径などの病理学的腫瘍因子の程度には、HBs 抗原、HCV 抗体の有無は、関連しなかった。

文 献

- 1) Choo QL, George K, Weiner A, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359—362, 1989
- 2) 日本肝癌研究会: 第 10 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1988—1989). 日本肝癌研究会事務局, 京都, 1992, p38—39
- 3) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al:

- Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepato* 12: 671—675, 1990
- 4) Nishioka K, Watanabe J, Furuta S, et al: A high prevalence of antibody to the hepatitis C virus in patient hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 67: 429—433, 1991
 - 5) Yuki N, Hayashi N: Hepatitis B virus markers and antibodies to hepatitis C virus in Japanese hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 37: 65—72, 1992
 - 6) 石川詔雄, 深尾 立, 大塚雅昭他: リビオドール抗癌剤動注療法併用肝癌切除例の予後因子に関する臨床病理学的検討. *日消外会誌* 25: 2914—2920, 1992
 - 7) 日本肝癌研究会(編): 原発性肝癌取扱い規約(第3版), 金原出版, 東京, 1992, p24—25
 - 8) 森藤隆夫: HB 抗原, 抗体検査—HBs, HBc, HBe 抗原, 抗体. *臨病理* 特67: 101—108, 1986
 - 9) Alter HJ: New kit on the block: Evaluation of second generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. *Hepato* 15: 350—353, 1992
 - 10) Benvegnu L, Daniela C, Maria G, et al: Specificity and patterns of antibodies to hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma. *Hepato* 14: 959, 1991
 - 11) 高田等子, 小池克郎: B 型肝炎ウイルスと肝発癌. *蚤・核・酵* 35: 2089—2090, 1990
 - 12) Itoh Y, Iwakiri S, Kitajima K, et al: Lack of detectable reverse transcriptase activity for non-A, non-B hepatitis. *J Gen Virol* 67: 777—779, 1986
 - 13) 西岡久壽彌: 肝細胞癌. *肝・胆・膵* 24: 73—81, 1992
 - 14) Takehara T: Detection of the minus strand of hepatitis C virus RNA by reverse transcription and polymerase chain reaction. *Hepato* 15: 387—390, 1992
 - 15) Giacchino R, Navone C, Facco F, et al: HBV-DNA-Related hepatocellular carcinoma occurring in childhood. *Dig Dis Sci* 36: 1143—1146, 1991
 - 16) Reesink HW: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 335: 1166, 1990
 - 17) 伊藤俊雄, 垣尾武志, 高木章乃夫他: 肝細胞癌. *Mod Physician* 12: 1379—1381, 1992
 - 18) Kalayci C, Jonson PJ, Davies SE, et al: Hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver. *J Hepato* 12: 54—59, 1991

STUDY OF SEROLOGICAL FINDINGS, PROGNOSTIC FACTORS AND HISTOPATHOLOGY OF HEPATIC PARENCHYMA OF RESECTED HEPATOCELLULAR CARCINOMA ASSOCIATED WITH HEPATITIS B AND C

Akira OSADA, Akio ISHIKAWA, Yuji YAMAMOTO, Katsuhisa TSUJI, Masaaki OHTSUKA and Katsushi FUKAO

Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

In order to determine the relationship between hepatocellular carcinoma (HCC) and hepatitis B and C, serological findings, prognostic factors of the tumor, and histological changes in hepatic parenchyma were investigated in 56 patients undergoing resection for HCC. There were 60 men and 6 women, with a mean age of 56.2 years.

HBs antigen was positive in 19.6% (11/56) and HCV antibody was positive in 80% (20/25). HBs antigen positive patients (mean age of 50.6 years) were significantly younger than HBs antigen negative patients (mean of 59.0). Chronic hepatitis (CH) was present in 3 and liver cirrhosis (LC) was present in 7 out of 11 cases of HBs antigen positive HCC. CH was present in 1 and LC was present in 41 out of 45 cases of HBs antigen negative HCC. Among 45 cases of HBs antigen negative HCC, 17 cases were HCV antibody positive which were of LC. Accordingly, LC was frequently found in HBs antigen negative cases, especially those with HCV antibody positive HCC, with a significant difference. On the other hand CH was significantly common in HBs antigen positive cases. The presence or absence of HBs antigen or HCV antibody had no relation with the histologic prognostic factor of the tumor.