

原 著

結核既往例における肝細胞癌発現について

— 特に手術時の輸血歴を有する例の検討 —

杉 浦 信 之 ・ 税 所 宏 光

千葉大学第1内科

志 村 昭 光

結核予防会千葉県支部

受付 平成5年6月22日

DEVELOPMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE PATIENTS WITH A HISTORY OF TUBERCULOSIS

Nobuyuki SUGIURA*, Hiromitsu SAISHO and Akimitsu SHIMURA

(Received for publication June 22, 1993)

Of the patients diagnosed as having hepatocellular carcinoma (HCC) at Chiba University Hospital and affiliated hospitals from 1978 to 1992, 191 patients with histories of having a blood transfusion more than 10 years ago were studied. Histories of having transfusions for tuberculosis were the most common, being documented by 50 patients. Of those patients receiving transfusions for tuberculosis, the average period from transfusion to the detection of HCC was 31.1 years and the average year of transfusion was 1955. Liver dysfunction was found during routine medical examinations of the most patients (38.9%), and HCC was diagnosed in 17% of the patients soon after the detection of liver dysfunction. Of the HCC patients with histories of tuberculosis treatment, anti-hepatitis C virus was frequently tested positive regardless of a history of transfusion.

Patients with histories of transfusions for tuberculosis should continually be examined for liver dysfunction, and it must be considered that these patients have a risk of developing HCC.

Key words : Tuberculosis, History of tuberculosis, Sequelae of tuberculosis, Blood transfusion, Hepatocellular carcinoma, Hepatitis C virus

キーワードズ : 結核 (手術, 輸血), 結核後遺症, 輸血後肝炎, 肝細胞癌, 肝炎ウイルスマーカー, C型肝炎ウイルス

* From the First Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine 1-8-1 Inohana, Chuoku, Chiba 260 Japan.

はじめに

近年、わが国では肝細胞癌の死亡率が増加しており、男性でより顕著である。わが国の肝細胞癌は慢性肝障害、特に肝硬変に続発することが多く、その慢性肝障害の原因として肝炎ウイルスが大きな位置を占めている¹⁾。肝炎ウイルス感染の原因として、輸血後に肝炎を発症する例がみられることから、輸血が感染経路のひとつに考えられている。最近になりC型肝炎ウイルス(HCV)抗体の測定が可能になってから、輸血後肝炎とHCVとの関係が明らかになり、輸血を代表とする肝炎ウイルスの感染機会の増加が慢性肝障害から多数の肝細胞癌症例の発現を惹起していると考えられる。

昭和20~30年代には、結核の治療として肺切除や胸郭成形術が行われ²⁾³⁾、その際に輸血を受けることが多く、このことと結核既往例における肝細胞癌発現との関連が示唆される。今回、肝細胞癌症例のなかで結核治療に伴い輸血を受けた既往を有する症例についてその経過を検討した。

対象と方法

1978-92年の期間に千葉大学第1内科ならびに関連施設で肝細胞癌と診断された輸血歴のある症例のなかで、輸血の理由が判明しており、輸血を受けてから肝細胞癌の診断まで10年以上の期間を有する191例を対象とした。輸血を受ける前に肝障害が指摘されていた例や、異なる理由で複数回輸血を受けた症例は対象から除外した。

輸血理由別に輸血から肝細胞癌診断までの期間、輸血年度を検討し、結核に対する手術時の輸血例については肝障害指摘理由など肝細胞癌診断までの経過を検討した。

また、肝炎ウイルスマーカーについては輸血の既往例

表1 輸血歴*を有する肝細胞癌例の輸血理由 1978-1992

輸血理由	症例数	平均年齢
結核	50例	63.7歳
肺結核	46	
脊椎カリエス	2	
腎結核	2	
胃十二指腸潰瘍	37	63.8
外傷	23	57.7
婦人科	20	66.1
妊娠・出産	13	58.5
その他	48	
計	191	62.7

* 輸血から肝細胞癌診断までの期間10年以上
** p<0.01 *** p<0.05

とともに、10年以上前に結核の既往がある輸血歴のない肝細胞癌12例についても検討した。

成績

1. 輸血歴を有する肝細胞癌症例(表1, 2)

肝細胞癌診断から10年以上前の輸血既往例(以後結核例と略)のなかで、結核に対する手術時の輸血例が191例中50例(26.2%)と最も多くみられた。50例中46例が肺結核であり、他の4例は脊椎カリエスと腎結核がそれぞれ2例ずつであった。つぎに多くみられたものは、胃十二指腸潰瘍の手術時あるいは出血時に輸血を受けた例で37例(19.4%)にみられた。

平均年齢は結核例が63.7歳で、交通事故などの外傷が原因で輸血を受けた例と、妊娠あるいは出産時に輸血を受けた例よりも有意に年齢が高かった。

輸血から肝細胞癌診断までの期間は結核例では平均31.1年(19-44年)であり、胃十二指腸潰瘍や外傷、妊娠・出産例よりも有意に長かった。

輸血年度は輸血から診断までの期間と同様に、結核例では平均1955年と他の輸血理由を有する例より古い時期に輸血を受けていた。

2. 結核に対する手術時の輸血例の検討

1) 肝障害指摘理由(表3)

結核に対する手術時の輸血例において、肝障害指摘時期が明らかなのは46例であり、指摘理由の判明しているものは36例であった。健康診断や人間ドックで肝障害を指摘された例が36例中14例(38.9%)と最も多くみられた。輸血後に肝炎がみられ、その後経過がみられた例が1例あり、輸血後肝炎の既往は9例にみられた。

2) 輸血から肝障害指摘までの期間

輸血から肝障害指摘までの期間は平均23.0年であった。健康診断などで指摘された例は8-37年、平均23.9年であり、腹部症状をきっかけに指摘された例の25-39年、平均30.8年より短期間であった。

表2 輸血歴を有する肝細胞癌例における輸血から肝細胞癌診断までの期間ならびに輸血年度

	期間(輸血→診断)	輸血年度
結核	31.1年	1955年
胃十二指腸潰瘍	25.8	1960
外傷	27.0	1958
婦人科	28.7	1959
妊娠・出産	27.2	1961
全体	28.1	1958

* p<0.01 ** p<0.05

3) 肝障害指摘から肝細胞癌診断までの期間 (表4)

肝障害指摘から肝細胞癌診断までの期間は平均8.3年であり、11年以上が16例と34.8%にみられた。肝障害指摘理由別では、腹部症状で指摘された6例では平均3.2年と短期間であり、6例中4例は肝細胞癌の症状であった。全体でも肝障害指摘から肝細胞癌診断までの期間が2年未満であった例が9例19.6%にみられた。

4) 肝細胞癌診断時の腫瘍径 (表5)

診断時の腫瘍径は0-2cmが10例、2-3cm13例、3-5cm6例、5cm以上19例であった。診断年別では2cm未満の症例は1985年以前ではみられず、10例全例1986年以降の例であった。1985年を境に検討すると1986年以降では有意に小腫瘍で肝細胞癌が診断される例が多かった。

3. 結核の既往歴を有する肝細胞癌における肝炎ウイルスマーカーの検討 (表6)

肝細胞癌診断時より10年以上前に結核の治療歴がある例で肝炎ウイルスマーカーを検討した。結核治療時に輸血を受けた例ではHBs抗原陽性例が8%であり、HCV抗体陽性例が72%にみられた。輸血を受けていない例では症例が少なく十分な検討ではないが、HBs抗原陽性例は12例中4例(33.3%)、HCV抗体陽性例はHCV抗体を測定した6例中5例(83.3%)にみられた。

考 察

わが国の活動性結核患者数は以前に比し著明な減少をみているが、結核に対する治療による後遺症が加齢による変化に付随して増加の傾向がみられている⁴⁾。結核の直接的な後遺症としては呼吸機能障害がもっとも多くみられるが、間接的な後遺症として昭和20-30年代に積極的に施行された外科療法に伴う輸血後の慢性肝障害があげられる。

輸血後に急性肝炎が発生することは古くより知られており、その原因が肝炎ウイルスによる感染であることは臨床疫学的、あるいは感染実験の検討から明らかであった。肝炎ウイルスは現在A型からE型まで判明しており、そのなかで輸血と関係するものはB型とC型である。昭和47年頃より供血者HBs抗原のスクリーニングが行われるようになり、輸血後のB型肝炎が激減してからは、

表3 結核に対する手術時の輸血歴を有する肝細胞癌例における肝障害指摘理由

肝障害指摘理由	
健康診断	13例
全身倦怠感	5
腹部愁訴	6
他疾患検査	9
献血	1
黄疸	1
術後より*	1
不明	14

* 輸血後肝炎の既往9例中、術後より経過観察が1例

表4 結核に対する手術時の輸血歴を有する肝細胞癌例における肝障害指摘から肝細胞癌診断までの期間

肝障害指摘から肝細胞癌診断までの期間*	
0-1年	10例 (21.7%)
2-5	12 (26.1)
6-10	8 (17.4)
11-	16 (34.8)

* 平均8.3年

表5 結核に対する手術時の輸血歴を有する肝細胞癌例の発見時腫瘍径

発見時腫瘍径	~1985	1986~
0-2 cm (n=10)	0	10
2-3 (n=13)	5	8
3-5 (n=6)	4	2
5- (n=19)	12	7

p<0.05

輸血後肝炎の原因のほとんどがC型肝炎ウイルスによるものである。C型肝炎は高率に慢性化し、慢性肝炎から肝硬変へと移行しさらに肝細胞癌発生へと進展することが、C型肝炎ウイルスの存在が明らかになるとともに大きな問題となっている⁵⁾⁶⁾。

わが国の肝細胞癌は慢性肝障害、特にウイルス性肝硬

表6 結核の既往歴を有する肝細胞癌例における肝炎ウイルスマーカーの検討

肝炎ウイルスマーカー	結核手術時輸血例	非輸血例
HBs 抗原陽性	4/50 (8%)	4/12 (33.3%)
HCV 抗体陽性	16/22 (72%)	5/6 (83.3%)

変を母体としているものが大部分を占め、最近の肝細胞癌症例の増加はC型肝炎ウイルスによる肝硬変症例の増加と関連づけられる。したがって、輸血後のC型肝炎ウイルス感染から肝細胞癌発現までは20-30年とされていることから⁷⁸⁾、最近の肝細胞癌症例の増加を考えると昭和20-40年にかけて輸血症例の増加などの肝炎ウイルスの感染機会が増加したと考えられる。

肝細胞癌の病因関連因子の検討では輸血の既往が30%弱の症例に認められており⁹⁾、昭和20-40年代にかけての輸血例の増加が最近の肝細胞癌症例増加のひとつの要因と考えられる。特に、昭和20-30年にかけては上記に述べたとおり結核例をはじめとする手術の際の輸血が多数施行され、C型肝炎に感染した例では慢性肝障害から肝細胞癌の発現へとつながってきたと考えられ、このことは輸血歴を有する肝細胞癌例のなかで結核に対する手術時の輸血例が最も多くみられたことと一致する。

吉野らは1960-64年の5年間に肺結核で手術を行った患者で輸血を受けた例について輸血後約20年での肝機能の経過を観察し、肝障害の発症が34%にみられたとしており¹⁰⁾、輸血を受けた患者の4割近くが肝炎ウイルスの感染を受けたと考えられる。

日山らは結核患者の追跡調査の検討で、輸血を受けた結核例では一般人口での肝癌死亡率と比較して有意に高い肝癌死亡率は示さなかったとしている¹¹⁾。これは観察期間が短いためと考えられ、30年以上の観察期間があれば有意に高い死亡率を示すものと考えられる。

輸血歴を有する肝細胞癌例のなかで、結核例での輸血年度の平均は1955年であり他疾患に比し有意に古い年度であり、輸血から肝細胞癌発現までの期間は他疾患よりやや長い傾向がみられた。今後の検討によっては他疾患も輸血から肝細胞癌の発現までの期間の延長がみられる可能性もあると考えられる。慢性肝炎や肝硬変は自覚症状を示さないことが多く、肝障害の診断のきっかけが健康診断や他疾患の検査時に指摘されることが多い。今回の結核例の検討でも同様な結果であり、なんらかの腹部の愁訴がみられた症例は進行した肝硬変や肝細胞癌による症状である例が大部分であった。したがって、過去に輸血歴のある例では常に慢性肝障害の可能性を考慮に入れる必要がある。

最近の画像診断の進歩とともに、肝硬変例の定期的な経過観察により、肝細胞癌は小腫瘍のうちに診断されるようになり、治療成績の向上がみられている¹²⁾¹³⁾。結核に対する手術時の輸血例においても1986年以降では3分の2の症例が3cm以下で肝細胞癌が診断されており、早期に肝障害を見だし、経過観察により肝細胞癌の早期診断、早期治療に努めれば予後の向上が期待される。また、最近ではインターフェロン(INF)によるC型肝炎の治療が行われ治療効果をあげている¹⁴⁾。しかし、結

核例での慢性肝障害例では輸血から長期間が過ぎていたり、年齢的に高齢であったりして現在のところINFの治療適応にならない例も多く、慢性肝障害の進展をみるには定期的な経過観察が重要である。

吉野らの肺結核例での長期観察で、輸血を受けない例でも17%の例に肝障害がみられた¹⁰⁾。また、日山らの検討でも輸血を受けなかった患者での肝癌死亡率が一般人口における肝癌死亡率より高くなった¹¹⁾。このことは結核既往例に関して輸血以外の要因を検討する必要がある。今回肝細胞癌発現の10年以上前に結核の治療歴がある症例のウイルスマーカーの検討でHCV抗体が83%に陽性であった。したがって、これらの結核例においてなんらかの因子によりC型肝炎ウイルスに感染したと考えられる。C型肝炎の感染経路としては輸血、血液透析、未消毒の注射針などの医療器具による感染(薬物静注乱用者、医療機関内)、刺青、鍼治療、母子間感染、性行為感染などがあげられる。昭和20-30年代の結核患者においては、輸血以外の感染機会が一般社会よりも増加するような環境があったものと推察される。

結 語

1. 10年以上前に輸血の既往のある肝細胞癌症例において、結核手術に伴う輸血例が26.2%と最も多くみられた。
2. 結核手術例において、肝障害診断のきっかけが肝障害を示唆する症状であった例が約20%であり、検診で指摘された例が36%にみられた。
3. 結核既往歴、そのなかでも輸血歴のある症例は肝障害の検索が必要であり、肝細胞癌発現の可能性を考慮すべきである。

本論文の要旨は第68回日本結核病学会総会にて発表した。

本研究の一部は結核予防千葉基金の助成によるものであり、謝意を表します。

文 献

- 1) 山下 仰, 黒川典枝, 久保義嗣, 他: 日本の肝癌の特徴, 内科. 1991; 68: 1006-1009.
- 2) 小山 明: 肺結核の外科療法. 「結核病学 I 基礎・臨床編」, 岩井和郎編, 結核予防会, 1985; 262-282.
- 3) 鈴木千賀志: 肺切除療法, 結核. 1975; 50: 558-563.
- 4) 吉田 稔, 池田昭仁, 渡辺憲太郎: 肺結核後遺症, 臨床と研究. 1991; 67: 2372-2375.
- 5) Kiyosawa K, Sodeyama T, et al.: Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-

- B hepatitis and hepatocellular carcinoma : Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology*. 1990 ; 12 : 671-675.
- 6) Caporaso N, Romano M, Marmo R, et al. : Hepatitis C virus infection is an additive risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatology*. 1991 ; 12 : 367-371.
- 7) 大林 明, 田中 慧, 大竹寛雄, 他 : 輸血と肝硬変, 肝細胞癌との関連についての臨床疫学的研究. *肝臓*. 1983 ; 24 : 521-525.
- 8) 清澤研道, 伊藤信夫 : C型肝炎の自然史と癌化, 病理と臨床. 1991 ; 9 : 743-749.
- 9) 大藤正雄, 江原正明, 杉浦信之, 他 : 肝癌. 診断と治療. 1991 ; 79 : 2093-2098.
- 10) 吉野 泉, 森川綾子, 飯島敏彦, 他 : 慢性肝疾患患者の経過に影響をおよぼす諸因子の研究—輸血の影響 (肺結核で手術を行なった患者についての検討) 一, *交通医学*. 1983 ; 37 : 233-239.
- 11) 日山與彦, 田中英夫, 津熊秀明, 他 : 結核患者の追跡調査, 「平成3年度大阪肝炎肝硬変研究会報告書」, 大阪府環境保健部, 1992, 8-11.
- 12) 杉浦信之, 江原正明 : 肝細胞癌の初期像の検討—小肝細胞癌の検出から確定診断まで—, 「肝臓病—今日の話題」, 小幡 裕編, 中外医学社, 1991, 142-147.
- 13) 杉浦信之, 大藤正雄 : 早期肝癌の治療の選択. 内科的治療, 「肝硬変のマネジメント」, 水戸迪郎, 谷川久一, 医学書院, 1993 ; 259-267.
- 14) 小俣政男 : インターフェロンによる肝炎の治療, *最新医学*. 1993 ; 48 : 731-738.