

肝がん

田中英夫

愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部

1. はじめに

日本人の原発性肝がん（以下、肝がん）の約 90～95%は肝細胞癌であり、残りの約 5～10%は肝内胆管がんである¹⁾。肝細胞癌の約 70～75%は C 型肝炎ウイルス (HCV)、約 15%は B 型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染にそれぞれ起因する慢性ウイルス性肝炎が発症原因になっている²⁾。肝がんの 2012 年の罹患数（全国推計値）は、男性 28,623 例で胃、大腸、肺、前立腺に次いで 5 番目に多く、女性 15,054 例で乳房、大腸、胃、肺、子宮、膵臓に次いで 7 番目に多い。また、肝がんの 2014 年の死亡数は、男性 19,208 人で肺、胃、大腸に次いで 4 番目に多く、女性 10,335 人で大腸、肺、胃、膵臓、乳房に次いで 6 番目に多い。

次に、肝がんのリスク要因、予防要因として、科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究によると、喫煙、飲酒、HBV、HCV が「確実」なリスク要因、肥満、糖尿病が「ほぼ確実」なリスク要因、コーヒーが「ほぼ確実」な予防要因となっている (http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/ncccepi/can_prev/outcome/index)。しかし、肝がんの大部分を占める肝細胞癌の約 7 割が C 型慢性肝炎を発生母地とするので、日本人の肝がん罹患率の動向を読むには、HCV の一般人口における保有率、とりわけ、出生年代別の保有率が決定的に重要となる。

肝細胞癌の予防対策として、日本では 40 歳～70 歳を対象に HCV および HBV のスクリーニング検査が 2002 年に全国の市町村で開始された。この検査で感染していることが判明すると、医療機関で精密検査を受け、その結果、慢性肝炎になっている場合は原則として抗ウイルス治療を勧められることになった。2004 年には、ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が C 型慢性肝炎治療に導入され、日本人キャリアに多いジェノタイプ 1b 型高ウイルス群での治療効果が高まった。また、2008 年 4 月から B 型・C 型ウイルス性肝炎、C 型代償性肝硬変治療を目的とした標準治療費の助成制度が始まった。そして 2009 年 12 月に「肝炎対策基本法」が成立し、肝炎治療連携拠点病院の整備をはじめとした各種の肝がん予防の対策強化が図られた。さらに 2011 年以後に相次いでプロテアーゼ阻害薬が登場し、C 型慢性肝炎治療は大きく進歩した。一方、1986 年に導入された B 型肝炎母子感染予防事業は、小児の B 型肝炎細胞癌の罹患数の減少をもたらしたとの報告がある³⁾。今後は若年成人の B 型肝炎細胞癌罹患数の減少も見込まれる。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図1に年齢調整罹患率と年齢調整死亡率のトレンドを示す。罹患率のトレンドから数年遅れて死亡率のトレンドが後追いする様子が見えてくる。これは、肝がん患者の大多数は肝がんで死亡することによる。

表1にJoinpoint回帰分析の結果を示す。男性では、罹患率は1985年から92年に年変化率+2.6%で有意に増加、92年に最高となった後に2009年まで年変化率-2.0%で有意に低下した。そして2009年から12年まで年変化率-8.1%と大きく減少した。また、死亡率は1958年~74年まで年変化率-0.7%と有意に減少していたが74年から85年までの間は年変化率+4.4%と大きく増加に転じた。その後96年まで+1.2%で増加し、96年に最高となった後に2004年まで-2.7%で減少した。さらに2004年から14年までは年変化率-4.8%で大きく減少していた。罹患率と死亡率のピークがそれぞれ1992年と1996年にあり、この間4年のタイムラグがあった。

女性では、罹患率は1985年から95年に年変化率+3.1%で有意に増加、95年にピークを向えた後、2012年まで-1.6%で減少した(表1)。一方、死亡率は1958年から75年まで年変化率-2.4%で有意に減少し、その後89年までは横ばいとなった。そして89年から99年まで+1.4%で有意に増加し、99年にピークを向えた後、2008年までは年変化率-3.0%で有意に低下した。そして、2008年から2014年までは、年変化率-5.5%と減少率が大きくなった。罹患率と死亡率のピークがそれぞれ1995年と1999年に見られ、男性の場合と同様にこの間4年のタイムラグがあった。

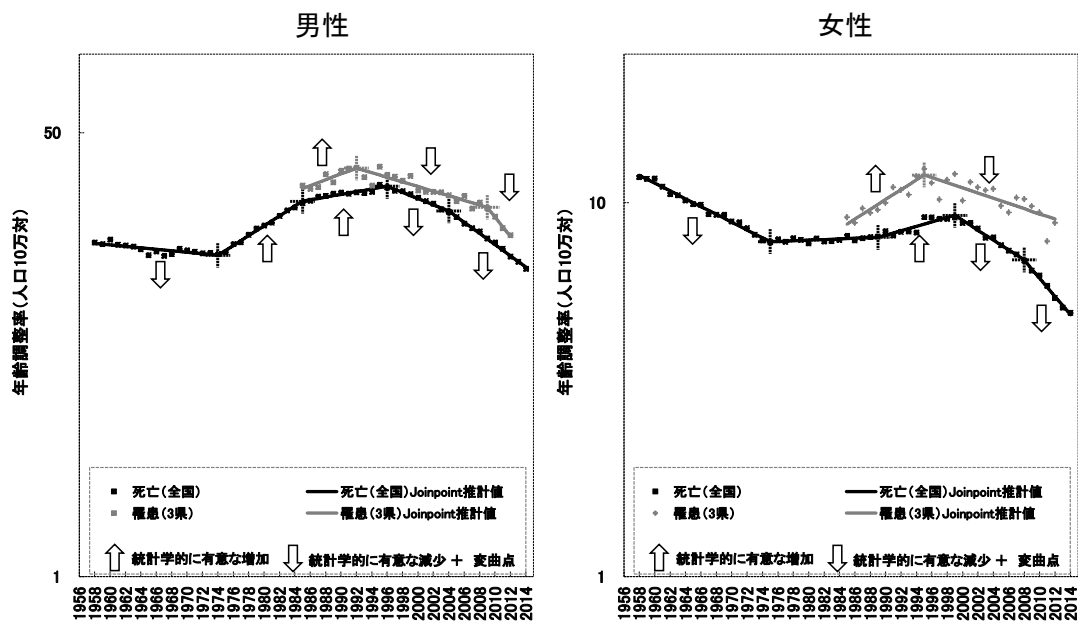


図1.年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果：肝がん

表1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果：肝がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		
						上限	下限	
男性	罹患（3県）	2	1985	1992	2.6	0.6	4.7	*
			1992	2009	-2.0	-2.5	-1.5	*
			2009	2012	-8.1	-14.7	-1.0	*
	死亡（全国）	4	1958	1974	-0.7	-0.9	-0.4	*
			1974	1985	4.4	4.0	4.9	*
			1985	1996	1.2	0.9	1.5	*
			1996	2004	-2.7	-3.1	-2.2	*
			2004	2014	-4.8	-5.1	-4.5	*
女性	罹患（3県）	1	1985	1995	3.1	1.6	4.6	*
			1995	2012	-1.6	-2.2	-1.0	*
	死亡（全国）	4	1958	1975	-2.4	-2.6	-2.1	*
			1975	1989	0.2	-0.1	0.5	
			1989	1999	1.4	1.0	1.8	*
			1999	2008	-3.0	-3.4	-2.6	*
			2008	2014	-5.5	-6.2	-4.8	*

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

図2に年齢階級別罹患率の、図3-1に年齢階級別死亡率のトレンドを示す。年齢階級別死亡率の推移には2つの特徴がみられた。第1に、男性の40歳代後半から70歳代後半にかけて、下の年齢層から先に死亡率のピークを向え、上の年齢層が遅れてピークを向えて減少に転じていく様子であった。そのピークに相当する人口集団の出生年は、概ね1930年前後生まれであった。第2に、男性の40歳代後半から50歳代後半にかけて、それぞれ1989年～95年、1993年～95年、1997年～99年あたりで、死亡率の小さな再上昇が見られた。女性ではこれらの2つの特徴は、この図からは明らかではなかった。

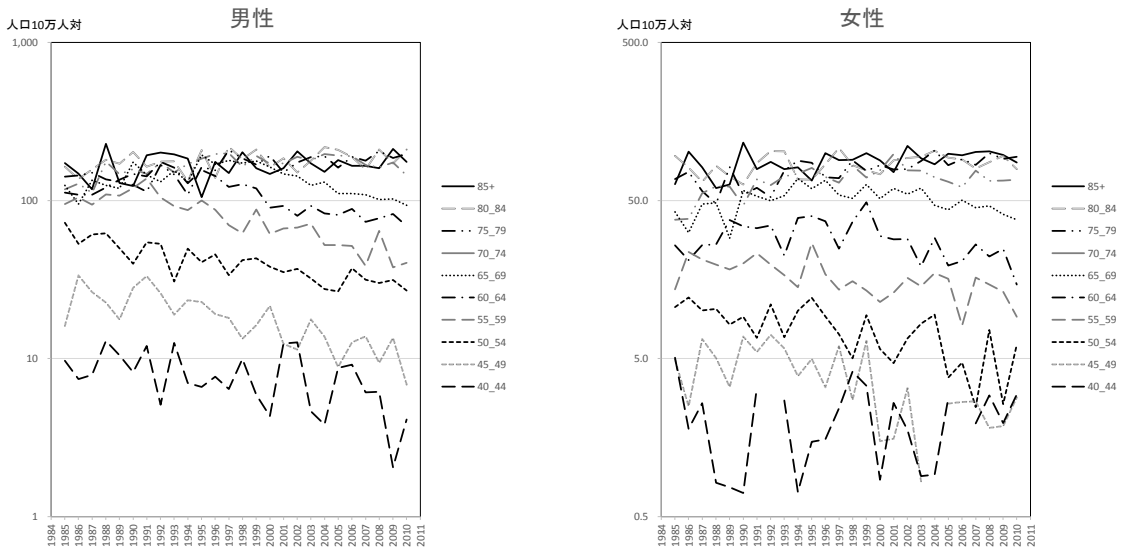


図2. 年齢階級別罹患率の年次推移：肝臓

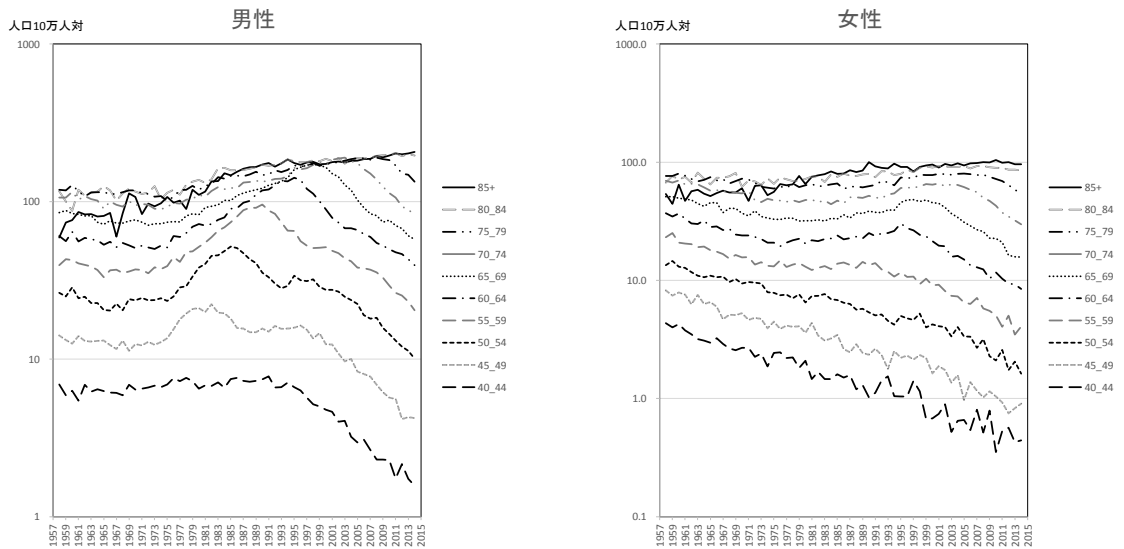


図 3-1. 年齢階級別死亡率の年次推移： 肝臓

図 3-2 に、人口動態死亡統計 (http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html) に基づく、50 歳から 79 歳における 5 歳毎の 6 つの年齢階級別の死亡率について、1988 年から 2014 年までの経年変化を示す。男性では 55～59 歳から順に、死亡率のピークとなる暦年が 1990 年、95 年、98 年、2003 年、2008 年となっていた。どの年齢階級においても、ピークを向えた後は急激な死亡率の減少を示していた。女性では 55～59 歳から順に、死亡率のピークとなる暦年が 1989 年、95 年、97 年、2001 年、2005 年となっていた。男性と同様にどの年齢階級でもピークを向えた後は急激な死亡率の減少を示していた。男女とも、ピークに相当する集団は、概ね 1930 年生まれ前後の世代であった。

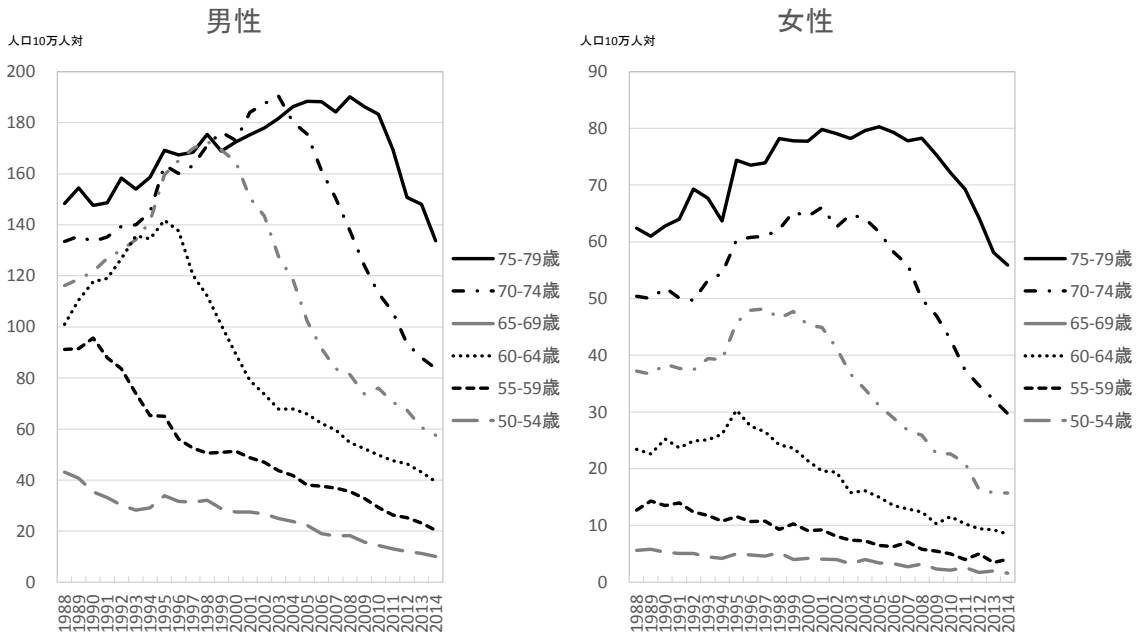


図 3-2. 50～70 歳代の年齢階級別死亡率の年次推移： 肝臓

図 4 に臨床進行度の分布のトレンドを示す。1993 年～2012 年における進行度分布が限局の者の割合は、男女とも 60% 台でほぼ横ばいであった。

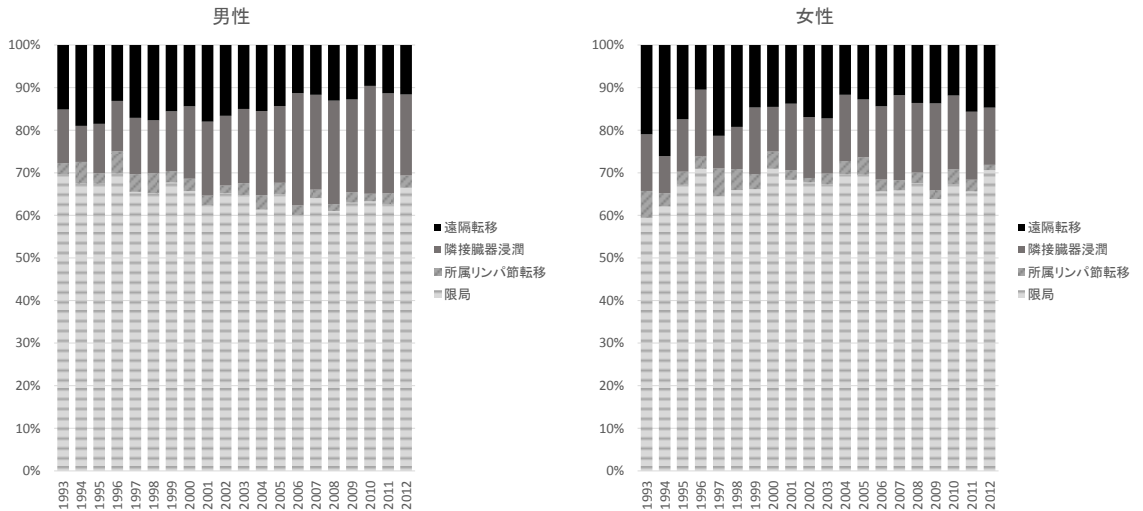


図 4. 臨床進行度分布の年次推移： 肝臓

肝がん

図5に発見経緯のトレンドを示す。1985年～2012年の間に健診・検診で肝がんが発見された者の割合は、全期間通じて男性で5%以下、女性で3%以下であった。

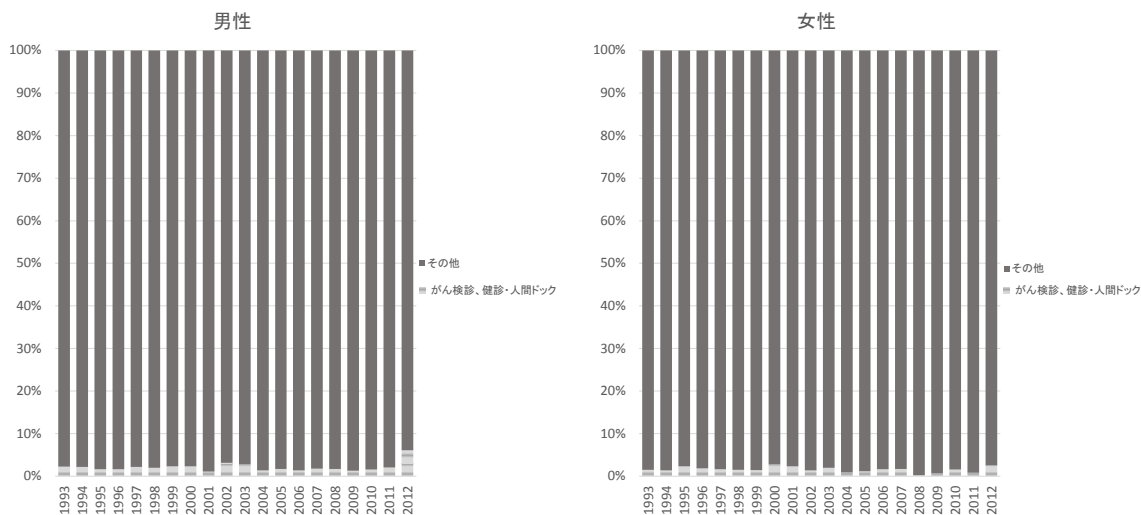


図5. 発見経緯の年次推移: 肝臓

図6に届出精度の指標である Death Certificate Notification (DCN) %などのトレンドを示す。DCN%は、1980年代後半から2010年代前半の間に25～30%から15%前後まで低下した。

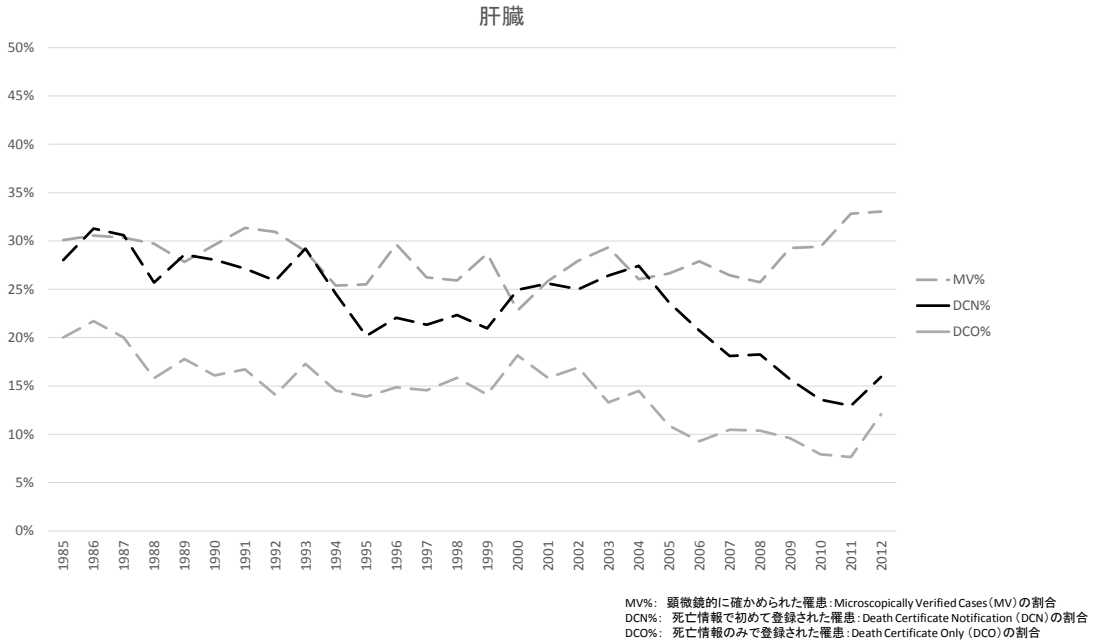


図 6. 精度指標の年次推移

3. 生存率のトレンド

図 7 に肝がんの 5 年相対生存率の改善度は、進行度が「限局」の者では 1993～96 年診断から 2006～08 年診断で 30%から 45%へと改善した。また、全体では同期間中に 20%から 30%へと改善した。なお、慢性ウィルス性肝炎に起因する肝細胞癌は生涯の再発率が極めて高く、しかも肝機能低下を伴うため、完治する見込みが小さいという特徴を持つ。

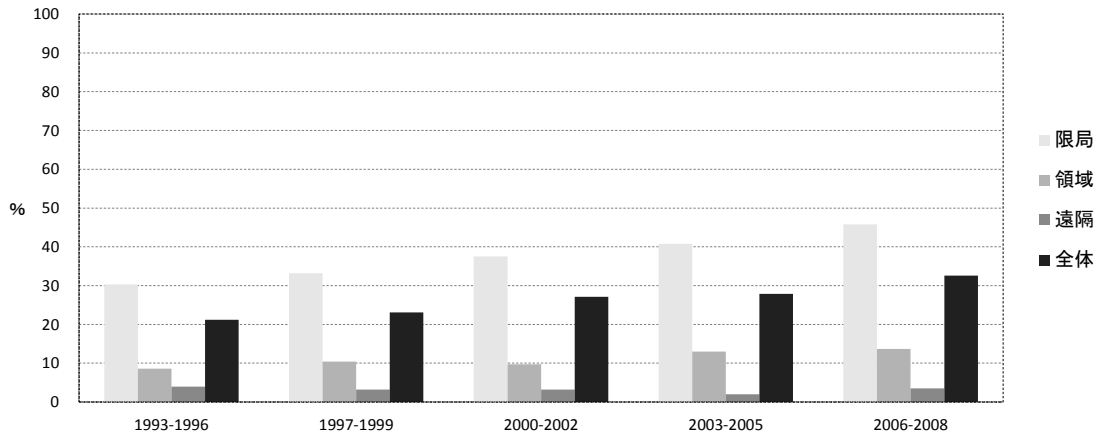


図 7. 臨床進行度別 5 年相対生存率: 肝臓 (男女計)

4. 予防危険因子の動向

HCV の持続感染を示す HCV 抗体保有者の出生年代毎の割合は、HCV の新規感染がほとんどないこと⁴⁾、また、持続感染者は抗ウイルス治療を受けない限り一生 HCV を保有したままになるので、出生年代毎にほぼ一定であると考えられる。この特徴を生かして、肝細胞癌の原因の約 7 割を占める HCV の持続感染者の割合がどのように推移してきたかを知る手がかりとして HCV 抗体スクリーニング検査が導入された直後の 1992 年当時の大阪の献血者における HCV 抗体陽性割合を文献引用し⁵⁾、出生年別に示す (表 2)。1928 年から 1976 年生まれの世代で見たところ、男女とも 1928 年～32 年生まれでは 4～5% と高かったが、それより若い世代になるに連れて陽性割合が低下し、1973～76 年生まれでは男女とも 0.1% にまで低下していた。

表2. 出生年別にみた献血者におけるHCV抗体陽性割合. 大阪. 1992年

出生年	男		女	
	観察数	陽性割合	観察数	陽性割合
1928-32年	1,958	5.62 %	2,073	4.53 %
1933-37年	4,450	4.31	4,584	4.21
1938-42年	7,969	2.16	6,915	2.73
1943-47年	9,343	1.71	6,827	2.08
1948-52年	13,379	1.44	8,514	1.47
1953-57年	12,196	1.06	6,203	1.03
1958-62年	14,073	1.20	6,646	0.74
1963-67年	17,024	0.70	10,142	0.46
1968-72年	19,533	0.30	18,969	0.18
1973-76年	13,492	0.13	13,670	0.09

Tanaka H. et al (文献6) より改変) . 陽性割合は、第2世代PHA法で抗体価高価の者の割合

5. 証拠の統合

肝がんの年齢調整罹患率は男性では 1992 年をピークにして、女性では 1995 年をピークにして、有意に減少していた。日本人の肝細胞癌の原因の約 70% は HCV の持続感染による C 型慢性肝炎によるものである。そこで、一般住民における HCV 保有率の推移、特に肝細胞癌の好発年齢となる 60 歳代以後の年齢層における推移が、肝がんの罹患率の推移に最も大きく影響するはずである。

前述のように、日本人の一般住民における HCV 保有率は出生年代毎にほぼ一定であると考えられ、表 2 に示すように、1930 年より後に生まれた世代ほど、HCV 保有率が低下している。これを反映するかのよう、肝がんの年齢階級別死亡率は、図 3-2 に示すように、1930 年生まれにほぼ相当する集団を死亡率のピークとして、発症年齢が 60 歳代以後でいずれも急激に減少していた。そして、実際に Joinpoint 回帰分析では、男女とも 4 年間のタイムラ

グを置いて死亡率のトレンドが罹患率のトレンドを追いかけていた。この4年間のタイムラグは、肝がん患者が肝がんで死亡するまでの平均期間に相当するものと思われる。

一方、DCN%で見た届出精度の向上は1980年代後半以後見られていたが、肝がん患者の大半は肝がんで死亡することから、胃がんなど他の固形がん比べて届出精度の改善が罹患率トレンドに与える影響は小さいと思われる。また、観察期間中の進行度分布の割合や健診発見由来の割合も、ほとんど変化がなかった。以上のことから、今回観察された1985年～2012年の日本人の罹患率トレンドに、届出精度や発見、診断機会の変化が与えた影響は相対的に小さいと考えられた。

男性の肝がん罹患率の減少率は、1992年から2009年まで年変化率-2.0%、2009年～12年まで年変化率-8.1%と、女性の1995年から2012年までの年変化率-1.6%の減少と比べて急激であった。この要因の1つは、日本人の男性の1930年生まれから1950年生まれまでのHCV保有率の減少幅が、女性のそれよりも大きかったことが考えられる(表2)。次に、2つ目の要因として、男性でのB型肝炎細胞癌罹患率の急激な減少が考えられる。図3-1で男性の40歳代後半から50歳代後半にかけて死亡率の小さな再上昇が1989年～99年にかけて見られていたが、この再上昇をもたらした集団は太平洋戦争中から終戦直後の1940年代に生まれた世代に相当する。この世代は劣悪な周産期および乳幼児期の環境からB型肝炎の母子感染率が高かったものと推測されており、その世代から後に生まれた世代の急激なHBV保有率の減少幅が、一般的に乳幼児期に免疫力の弱いとされる男性においてより大きかったことがこの要因となった可能性がある。

さらに、2001年にインターフェロンとリバビリンの併用療法がはじまり、2002年にHCVのスクリーニング事業が全国の市町村で導入され、2004年にはペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が保険適用となるなど、2000年代前半にC型慢性肝炎治療効果の改善と体制の整備がなされた。これによる肝がん予防効果が、HCVの肝細胞癌累積罹患率の高い男性⁹⁾において、より顕著に現れた可能性も考えられる。今後、HCVおよびHBV保有者の自然減による肝がん罹患率の低下と、肝炎治療による肝がん予防効果をもたらす肝がん罹患率の低下を分けて推計することが必要になる。

6. 結論

肝がんの年齢調整罹患率は、男女とも1990年半ば頃をピークとして、明らかに減少している。このトレンドは、男女とも約4年のタイムラグを置いて死亡率のトレンドが後を追っている。これらのトレンドをもたらした要因は、高いHCV保有率を有する世代が高齢化し、HCV保有者が減少していることによると考えられる。

文献

- 1) 田中政宏, 津熊英明 : 胆管細胞癌の疫学. 日臨, 2009; 67: 278-282 (増刊 3)
- 2) Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N et al. Declining Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 820-826
- 3) Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T. Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. *Cancer Causes Control.* 2011; 22: 523-527
- 4) Tanaka H, Tsukuma H, Hori Y et al. The risk of hepatitis C virus infection among blood donors in Osaka, Japan. *Journal of Epidemiology.* 1998; 8(5): 292-296
- 5) Tanaka H, Hiyama T, Tsukuma H et al. Prevalence of second generation antibody to hepatitis C virus among voluntary blood donors in Osaka, Japan. *Cancer Causes & Control.* 1994; 5: 409-413
- 6) Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H, Oshima A, Shibata H. Prospective study on the risk of hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-positive blood donors focusing on demographic factors, alanine aminotransferase level at donation and interaction with hepatitis B virus. *Int J Cancer.* 2004; 112: 1075-1080