

ルス性肝炎のそれぞれの関与と相互作用を示した。

システマティック・レビューにより1つの研究課題に対する回答を与えるには、レビューするそれぞれの調査研究の信頼性、すなわち「根拠のレベル」を検討する必要がある。ランダム化比較試験から得られた根拠は、非ランダム化の比較試験より根拠のレベルが高い。後者は症例対照研究やコホート研究の観察的研究より根拠のレベルが高く、症例報告はさらに根拠のレベルが低い。また、動物実験はばく露因子と疾病との関連性を裏付ける根拠となるが、疫学的研究により証明されなければならない。

システマティック・レビューの手法は、同じ主題について検討されているすべての文献をもれなく検索し、客観的に評価し根拠を導き出すものである。特にメタアナリシスはシステマティック・レビューに基づき、一連の研究結果を統計学的手法により統合し、一つの数字で結果を出す方法で近年用いられるようになった。しかしながら、既報の疫学調査内容を十分検討せずにメタアナリシスを応用することは危険である。なぜならば、信頼できるメタアナリシスの結果を得るためには、研究デザイン、研究の質、臨床的・統計学的均一性などを検討し、解析結果に与える影響を評価しなければならないからである。

VCM ばく露と肝細胞癌との関連を解明するため、肝細胞癌の危険因子である肝炎ウイルス感染や飲酒習慣の影響を考慮し、補正して検討を行った十分な数の研究があれば、メタアナリシスを行うことができる。本研究で得られた5つの文献は症例対照研究とコホート研究の二つの研究デザインがあり、同じ研究デザインの中でも、アウトカムも違っていた。また、VCM ばく露の影響を検討するため、ばく露のパラメータの相違、交絡因子の補正などを行わなければならないが、不均一性やばらつきが大きいこと、統計的不均一性が大きいこと、バイアスが大きいこと、研究の数が少ないことはいずれも制限要因である。本来我々はメタアナリシスを用いてVCMの有害性を検討する予定であったが、以上の理由で各々の調査研究を分析評価することとした。

理想的にはVCM工場ではばく露作業員とばく露のない事務員などの2群に分け、2群に対して前向きに追跡研究をすることで関連性を明らかにすることが望ましい。しかし、1970年代以降、VCMの有害性が広く知られるようになってからは、VCMばく露量が減少したため実施は困難であると考えられる。そのため、種々のバイアスを有する高濃度ばく露作業員を対象とした疫学的調査の結果からVCMと肝細胞癌との関連性を検討せざるを得ない。

本調査結果では、肝炎ウイルス感染による肝細胞癌発生リスクに比べると、VCMばく露の肝細胞癌発生リスクははるかに低いことが文献検索の結果明らかとなった。

(2) 臨床的知見 (症状、診断 (鑑別診断を含む。)、発がんリスク増強因子)

ア VCMによる肝細胞癌の症状と診断

ドイツのGokelら (1976) の症例報告²³⁾ では、VCMによる肝腫瘍の2例中1例が肝細胞癌である。66歳時に^{るいそう}羸瘦と急速に進行した腹水が認められ、穿刺で血性であったことから肝細胞癌の破裂によるものと診断され、入院6日で死亡している。剖検では、肝の大部分が肝細胞癌で置き換えられていたが、非癌部は線維化の所見のみであった。

Lelbach (1996) の報告²⁴⁾ では、ドイツの19例のVCMばく露による肝悪性腫瘍中2例が肝細胞癌であったとのことである。1例は、59歳時に食事と関係ない上腹部違和感が出現し、この時のトランスアミナーゼと γ -GTPは軽度上昇していたが、AFP値は正常で、腹部超音波検査で肝腫瘍は認められていない。その14か月後の腹部CTで多発性の肝腫瘍が発見され手術を受け、病理学的に肝細胞癌と診断されている。非癌部は線維化のみで、肝硬変は認められていない。もう1例は51歳時に脾腫、血小板減少、食道・胃静脈瘤がみられていることから、この時点で肝硬変であったと考えられる。61歳時に症状の記載はないが、ビリルビンが1.3 mg/dl、プロトロンビン時間が66%、血小板数が8.8万と血液検査値の異常がみられている。66歳時に体重減少が起こり、ビリルビンが3.03 mg/dlでトランスアミナーゼ、 γ -GTP及びALPも上昇したが、AFPは正常であった。その後、閉塞性黄疸が起こり、腹部CTで肝腫瘍が発見されているので、肝細胞癌より肝内胆管癌の可能性が強いと思われる。

フランスのSaurinら (1997) の症例報告¹⁹⁾ ではVCMによる肝細胞癌2例が報告されている。1例は50歳時に肝左葉(S3)に径3 cmの腫瘍が腹部超音波検査で発見され、腫瘍生検で肝細胞癌と診断されている。診断時に黄疸や肝腫大はみられず、トランスアミナーゼ、ビリルビン、プロトロンビン時間、 γ -GTP及びAFPはすべて正常であったとのことである。その後、手術が行われ、肝細胞癌であることが再確認されている。非癌部は軽い線維化を呈していた。もう1例は61歳で、腹部超音波検査で肝外側区域から前区域にかけての領域(S3及びS4)に径5 cmの腫瘍が発見されている。症状はなく、診察上も異常は認められていない。血液検査で γ -GTPが95と軽度増加していたものの、トランスアミナーゼ、ビリルビン、ALP、プロトロンビン時間は正常で、AFPは110 μ g/lであったとのことである。腫瘍生検で肝細胞癌と診断されて手術を受け、肝細胞癌と再確認されている。非癌部は肝線維化のみで肝硬変は認められていない。

ベルギーのBourgeois (2001) の総説²⁵⁾ ではVCMによる肝細胞癌16例をまとめており、それらの臨床事項が述べられている。初発症状は、20%で食道・胃静脈瘤による消化管出血であったとのことである。肝細胞癌の増大のため、初発症状として体重減少、肝腫による疼痛、肝細胞癌の腹腔内破裂による突然の腹痛が起こった例もみられている。無症状で発見された症例もある。血液生化学では、トランスアミナーゼやALPはビリルビン同様しばしば正常で、胆汁酸値やICG (インドシアニン・グリーン) 試験が肝障害の早期発見に有用とのことである。AFPも様々な結果である。なお、肝硬変の合併の有無の明らかな15例のうち、肝硬変の合併のあったのは2例のみであった。

英文以外の欧文のものは省略したが、以上のように大きな肝細胞癌による症状がみられる症例も多く、画像診断が発達した現在、肝硬変の定期的観察中に肝細胞癌が小

さいうちに無症状で発見されるのとは異なっている。しかしながら、これは年代の相違によるものであり、我が国においても過去の肝細胞癌症例の状況は同様であったと推定される。これらの報告から、VCM による肝細胞癌に特異的な臨床像は、何も見い出せなかった。現在の我が国の肝細胞癌の多くが肝硬変に合併しているのに比し、VCM による肝細胞癌では肝硬変の合併が少なかったものの、当時のヨーロッパの肝細胞癌症例での肝硬変合併率も同様に低いため、肝硬変の非合併を VCM による肝細胞癌の特徴とすることはできないと考えられる。

イ 発がんリスク増強因子について

米国の Tamburro (1984) の総説²⁰⁾では、飲酒さらには肝炎ウイルス及び薬物が、VCM による肝細胞癌発生の増強因子であろうとされている。

台湾の Wong ら (2003) の報告¹⁹⁾では、VCM は B 型肝炎ウイルスと相乗的に肝細胞癌の発生に関与すると報告されている。具体的には 18 例の肝細胞癌発生について、B 型肝炎に罹患していない VCM ばく露者 (具体的には重合槽清掃に従事) のオッズ比が 4.0、VCM にばく露されていない B 型肝炎患者のオッズ比が 25.7 なのに対し、B 型肝炎に罹患した VCM ばく露者のオッズ比が 396 となっている。

一方、イタリアの Mastrangelo ら (2004) の報告¹⁸⁾によると、VCM は飲酒と相乗的に、肝炎ウイルスとは相加的に肝細胞癌の発生に関与すると結論付けている。具体的には肝細胞癌 13 例の発生について、飲酒のない VCM ばく露者のオッズ比が 18.8 なのに対して、VCM ばく露と飲酒でオッズ比が 409 に、肝炎ウイルスに感染していない VCM ばく露者のオッズ比が 25 であるのに対して、肝炎に感染した VCM ばく露者のオッズ比は 210 となっている。

飲酒に関して、イタリアの Mastrangelo らの報告では、VCM ばく露による肝細胞癌 13 例中 12 例が飲酒、それもアルコール 60 g/日以上以上の飲酒をしている。これに対して台湾の Wong らの報告では、80 g/週とイタリアに比しずっと少ない飲酒基準をもってしても、1 例もみられていない。したがって、飲酒に関しては前者のデータのみから、VCM による肝細胞癌発生の増強因子と考えられ、それは相乗的と推察される。

肝炎ウイルスの関与に関して、イタリアの Mastrangelo らの報告では肝炎罹患者は 3 例にすぎず、そのうちの少なくとも 2 例は飲酒歴があることになる。なお、肝炎ウイルスが B 型か C 型かの記載はない。これに対して台湾の Wong らの報告では、肝細胞癌 18 例中実に 16 例が B 型肝炎ウイルスに感染している。ちなみに台湾での B 型肝炎罹患率は 15~20% と高い。以上から判断すると、VCM は肝炎ウイルスと相加的に肝細胞癌発生に関与するというイタリアの報告は、台湾のほとんどが B 型肝炎ウイルスに感染している集団のデータに比べると信憑性が低いと判断し、同じモンゴロイドという点からも、台湾の報告の方が我が国での VCM による肝細胞癌発生の検討により有用と考えられる。

以上から、飲酒及び B 型肝炎ウイルス感染 (C 型肝炎ウイルスについてはデータ不

足)は、VCMによる肝細胞癌発生の増強因子であり、これらは共に相乗的に関与するものと考えられる。

(3) 病理学的知見

ア 症例報告の総括

(ア) 肝細胞癌について

Popperら(1975)²⁷⁾は、「VCMによる肝血管肉腫の早期変化の特徴として、肝細胞の増殖と類洞拡張及び類洞内皮細胞の悪性転換との合併を挙げ、門脈圧亢進の成因としてはグリソン鞘(グ鞘)の線維化による門脈枝の圧迫などを挙げている。」留意すべきことは、肝細胞の変化として、「細胞形質が増大し、濃染する大きな核を持った肝細胞が通常大ないし通常より小さな肝細胞と混在して、局所性の境界不明瞭な結節性領域を形成していた。これらの領域は肝小葉構築とは関連性がなく、境界が不明瞭であった。」と記載をしている点である。

Gedigkら(1975)²⁸⁾は51例の生検肝組織(うち血管肉腫は2例)を観察し、組織所見を次の5群に分けて報告している。「1.肝細胞の各種の変性(水腫変性、混濁腫脹、空胞変性、時に風船細胞化、さらにマロリー小体様の変性)、進行例では好酸性単細胞壊死、約半数例に軽度ないし中等度の散在性脂肪変性(中～大滴性)、2.肝細胞細胞形質のスリ硝子様変化と滑面小胞体の増加、3.グ鞘の線維化と類洞周囲性の網状線維化、4.肝細胞の過形成、肝細胞核の核小体の増数、核の増大と多倍体の印象を受ける多形性、5.類洞内皮細胞の増殖、その核の桿状化・濃染性や多倍体の印象が持たれる多形性、増殖した類洞内皮細胞の連珠状配列、このような所見を示す領域の類洞の拡張。」が記載されている。

Evansら(1983)²⁹⁾は、VCM労働者5例の解剖による肝所見を報告している。5例は種々の割合の血管増生性並びに肝細胞の発育障害を示し、4例に血管肉腫を、全例に肝細胞過形成を、3例に過形成性結節を、2例に肝細胞癌を認めた。1例においては過形成結節と肝細胞癌との間の移行が示されたとしている。彼らの検索に当たっての基本姿勢は、血管肉腫がVCMによって惹起される唯一の肝がんであるか否かを定めることは重要であるというものであった。5例の所見を以下の表のごとくまとめている。

Evansら(1983)は、肝細胞の過形成結節は肝細胞癌の前駆病変であるという証拠があるとし、化学発がん物質による動物実験(例:ニトロサミンによる肝がん誘発)で、このことがごく普通に認められる。そして、VCMは肝細胞の異形成や過形成結節形成を惹起することができ、これら両者は肝細胞癌になる可能性があると考えている。著者はさらに、VCMは単に肝の血管肉腫や肝細胞癌を誘発するのみでなく、トロトラストに起因するいろいろなタイプの腫瘍も誘発するという可能性も考えている。

表 1 VCM ばく露を受けた労働者 5 例のばく露歴、死因と肝所見 (Evans らによる)

	年齢	VCM ばく露から死亡まで	ばく露期間	死因	肝所見
1	37 歳	8 年	3.5 年	肝不全	血管肉腫、再生性肝細胞過形成
2	65 歳	28 年	21 年	腹腔内出血	血管肉腫、再生性肝細胞過形成、肝細胞異形成
3	57 歳	31 年	24 年	肝不全	血管肉腫、過形成性肝細胞結節、肝細胞異形成
4	48 歳	18 年	12 年	腹腔内出血	血管肉腫、肝細胞癌、過形成性肝細胞結節
5	54 歳	17 年	8 年	肝不全	肝細胞癌、過形成性肝細胞結節、肝細胞異形成

Tamburro (1984)²⁶⁾ は総説の中で、VCM ばく露による初期の組織学的変化は、限局性の肝細胞過形成で、慢性の肝障害としては肝細胞と類洞内皮細胞の限局性の過形成、肝細胞索の破綻を伴う類洞の拡張、軽微な炎症反応や胆管増生を伴うグ鞘の線維化、類洞周囲性線維化と肝被膜下領域における限局性の線維化を挙げている。

Tamburro は、動物における多くの外因性化学物質についての研究は肝細胞癌の誘発のみについて行われてきたが、VCM ばく露を受けた個体に肝細胞癌が発生するという証拠は動物にも人間にもあるとし、少なくとも二つの別々の研究において肝細胞癌が VCM ばく露労働者にみられたと述べている。それらの例には慢性のアルコール嗜癖の既往があり、組織学的にアルコール性と VCM による肝障害の両方の所見が認められた。アルコールと VCM の両者のばく露を受けた動物では、肝細胞癌と血管肉腫を含む混合性の組織型を示す肝腫瘍の発現が 25% 増加していた。これらの人体例及び動物実験は標的細胞の転換を示しており、それはアルコールのような補助因子ないし促進因子が VCM のばく露と一緒に関与すれば起こり得る。補助因子にはウイルスや薬物が含まれるとしている。そして、VCM ばく露労働者で肝細胞障害を有する群は、肝障害の組織所見のない群より HBs 抗体の陽性頻度が高いという事実を紹介し、ウイルスの同時感染は化学発がんを誘発ないし促進するとして

いる。ヒトがん遺伝子の新たな同定と、ヒトDNAの中にウイルスDNAが取り込まれる事実は、この仮説を支持するとしている。

(イ) 肝細胞癌の原因及び補助因子について

Polterauerら (1979)³⁰⁾は、肝細胞癌の原因として、アフラトキシン、性ホルモン、トロトラスト、 α_1 -アンチトリプシン欠損症、免疫抑制、VCM、寄生虫、肝硬変及びB型肝炎ウイルスを挙げている。

Tamburro (1984)²⁹⁾は上記のごとく、アルコール、ウイルス及び薬物を挙げている。

Wongら (2003)¹⁴⁾は肝癌の発生におけるVCMばく露とB型肝炎ウイルスとの相互作用について検討している。台湾では肝癌のVCM労働者の多くはB型肝炎ウイルス感染の既往を有しているという。6か所のPVC工場の4,096人の男性労働者からなるコホートで、インタビューによる質問形式により飲酒、喫煙、慢性疾患の家族歴など詳細な調査を行い、HBs抗原が陰性で重合槽清掃歴のない対照群に比して以下の結果を報告している。

- ・HBs抗原が陰性で重合槽清掃歴がある人の肝癌リスクは4倍 (95%CI 0.2～69.1)
- ・HBs抗原が陽性で重合槽清掃歴がない人の肝癌リスクは25.7倍 (95%CI 2.9～229.4)
- ・HBs抗原が陽性で重合槽清掃歴がある人の肝癌リスクは396倍 (95%CI 22.6～)

Hsiehら (2003)³¹⁾も、職業性VCMばく露と肝炎ウイルス感染との関連を血液生化学的検査値の変動から検討している。PVC5工場、VCM4工場の568人の男性労働者について調べ、高濃度ばく露群は低濃度ばく露群に比して肝機能検査異常値を示す頻度が高く、HBs抗原陽性者では肝機能検査値の異常が最も著しかったという。

Mastrangeloら (2004)¹³⁾はVCM労働者における肝細胞癌と肝硬変のリスクの増加について、アルコール飲用と肝炎ウイルス感染との関連を調べ、アルコールは相乗的危険因子、肝炎ウイルスは相加的危険因子であるとし、次の成績を示している。

表2 VCM累積ばく露量、アルコール飲用及び肝炎ウイルス感染との関連でみた肝細胞癌と肝硬変のリスク増加 (Mastrangeloらによる)

	オッズ比(95%CI)	p-value
肝細胞がん		
VCMばく露 (ppm×年×1,000)	1.71 (1.29～2.44)	0.0008
アルコール飲用 (g/日×10)	1.36 (1.18～1.62)	<0.0001
HBs抗原又はHCV抗体陽性	46.6 (1.79～4,960.0)	0.0141
肝硬変		
VCMばく露 (ppm×年×1,000)	1.37 (1.13～1.69)	0.0009
アルコール飲用 (g/日×10)	1.70 (1.44～2.01)	<0.0001
HBs抗原又はHCV抗体陽性	33.9 (3.66～410.0)	0.0007

(ウ) VCMばく露と関係した肝腫瘍、特に肝細胞癌の報告例

国内文献に発表されたVCMばく露と関係した肝腫瘍は10例報告されている(表3)。その内訳は、肝血管肉腫が7例、肝細胞癌が3例で、すべて男性である。VCMの平均ばく露期間は血管肉腫では16.7年、肝細胞癌では20年であった。初回ばく露から発症までの平均期間は、肝血管肉腫では26.4年であった。

外国文献に発表されているVCMばく露と関係した肝細胞癌の症例は表4のごとく11例で、すべて男性であり、そのうち4例は肝血管肉腫を併発している。症例8と症例9には肝細胞の過形成結節があった。VCMの平均ばく露期間は、肝血管肉腫併発例では20年、肝細胞癌例は15年であった。初回ばく露から発症までの平均期間は血管肉腫併発例では21年、肝細胞癌例では21.8年であった。