

氏 名（本籍）	ふか 深	お 尾	あきら 彰
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	医	第	1599 号
学位授与年月日	昭和 59 年 9 月 5 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
最終学歴	昭和 51 年 3 月 東北大学医学部医学科卒業		
学位論文題目	B 型肝炎ウィルスと肝細胞癌との関連性に関する 研究 —地域疫学的研究とコホート研究—		

（主 査）

論文審査委員 教授 久 道 茂 教授 笹 野 伸 昭

教授 後 藤 由 夫

論文内容要旨

< 目 的 >

B型肝炎ウイルス (HBV) と肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma 以下HCC) との関連性を疫学的手法を用いて検討した。

< 方法及び結果 >

(1) 地域疫学的検討:

世界的に見て、人口集団におけるHBs抗原の陽性者率とHCCの発生頻度には相関関係がある。この関係が、より小さな人口集団においても認められるか否かをわが国の都道府県単位、市町村単位で検討した。1980～81年の各都道府県における献血者のHBs抗原陽性者率と、1980年の各都道府県別肝癌訂正死亡率(厚生省人口動態統計)との相関を見たところ、相関係数0.388で有意であった($P < 0.05$)。次に、宮城県の全市町村(74市町村)の1979年～81年の献血者におけるHBs抗原陽性者率と、同期間の各市町村の肝癌死亡率(宮城県衛生年報より標準化死亡比を算出)との相関を見たところ、相関係数は0.270と低値ながら、統計学的には有意($P < 0.05$)であった。以上から、より小さな集団においても、HBs抗原陽性者率と肝癌死亡率との関連が認められることがわかり、関連の一致性が示唆された。

(2) コホート研究:

この様な記述疫学的背景のもとで、HBs抗原陽性の個体がHCCに罹患する確率を評価するために、コホート研究を行なった。対象は宮城県下で1971年～77年に献血をした30歳以上の男性である。これらのうち献血時HBs抗原陽性でトランスアミナーゼ正常の者をHBs抗原陽性群(1000人)とした。この陽性群各1人につき、年齢・現住所の市町村、献血年月をマッチさせたHBs抗原陰性者10人を抽出し、合計10,000人をコントロール群と設定した。この両者のコホートに、同一人は含まれない様処理を行なった。この2つのコホートのファイルと、地域癌登録(宮城県新生物レジストリー)の1980年末のHCC罹患ファイル(ICD-9:1550)との記録照合をコンピュータを用いて行なった。HCC以外の死亡及び県外転出がないものと仮定した時の1980年末までの観察人年は、HBs抗原陽性群6,425人年、コントロール群は64,250人年となった。

記録照合の結果、HBs抗原陽性群から3人、コントロール群から1人のHCC罹患が確認された。HBs抗原陽性群からHCCに罹患したのは初回献血時年齢が46歳、38歳、34歳の男性で、初回献血から各々5年後、5年後、4年後にHCCと診断された。コントロール群からHCCに罹

患したのは初回献血時年齢が41歳の男性で初回献血から7年後にHCCと診断されていた。

以上から、HBs抗原陽性群のHCC罹患率は46.7/100,000人、コントロール群のHCC罹患率は1.6/100,000人であり、HBs抗原陽性者のHCC罹患の相対危険度は30.0と計算された。また、HBs抗原のHCC罹患に対する寄与危険度は45.1/100,000人となる。今回の観察期間における献血者のHBs抗原陽性者率は2.0%であったので、これを用いてHBs抗原のHCC罹患に対する人口寄与危険度割合を算出すると、36.7%と計算された。つまり、HBs抗原陽性者は、陰性者に比べて30倍HCCに罹患し易く、また、HCCの成因の36.7%は、HBs抗原で説明できるということが明らかにされ、HBVと、HCCの関連の強固性が裏づけられた。

審査結果の要旨

B型肝炎ウイルス（HBV）と肝細胞癌（Hepatocellular carcinoma, HCC）との関連性を検討する疫学的研究の報告はかなりの数に上るが、その多くは記述疫学的研究ないしは、ケース・コントロール研究にとどまっている。しかし、HBs 抗原陽性者のHCCの罹患のリスクをより厳密に評価するには、HBs 抗原陽性者を長期間追跡する prospective な検討（コホート研究）が必要である。

本論文は、地域集団におけるHBs 抗原陽性者率とHCC死亡率との相関関係を見ることにより、HBVとHCCとの関連の強さを評価し、地域癌登録との記録照合により、HBs 抗原陽性者の個体レベルでのHCC罹患のリスクを評価したものである。

第一に著者は、献血者におけるHBs 抗原陽性者率と肝癌死亡率の相関が、わが国の都道府県単位、更には市町村単位でも見られるか否かを検討した。その結果、都道府県別では相関係数0.388、宮城県の市町村別では相関係数0.270で、いずれも統計学的には有意（ $P < 0.05$ ）な相関が見られた。このことは、HBVとHCCとの関連性が、より小さな集団でも見られることを意味し、関連の一致性を示唆するものである。

次に、1971年～77年に宮城県において献血した30歳以上の男性を対象としたコホート研究を行った。この期間に献血時にHBs 抗原陽性、肝機能正常とされた者1,000人（HBs 抗原陽性群）とこれらの各人と年齢、現住所、献血した年月をマッチさせた10倍のHBs 抗原陰性者（コントロール群、10,000人）を1980年末までの地域癌登録のHCC罹患ファイルと記録照合を行った。その結果、HBs 抗原陽性群から3人、コントロール群から1人のHCC罹患者が確認され、HBs 抗原陽性者のHCC罹患の相対危険度は30.0、HBs 抗原のHCC罹患に対する人口寄与危険度割合は36.7%と計算された。

このことは、HBs 抗原陽性者は陰性者に比して30倍HCCに罹患し易く、またHCC罹患の36.7%はHBs 抗原で説明できることを意味している。

文献的にこの問題に関するコホート研究はこれまで4件あるが、著者が指摘する様にこれらの研究には、結果に影響を及ぼすことが想定される何らかの bias が存在している。本研究では、できる限り厳密にマッチングすることによって bias を除去することに注意が払われており、HBVとHCCとの関連の強固性がより高い信頼度で評価されたものと考えられ、癌登録との照合というきわめて興味ある方法論がとられているという観点からも、博士授与に値するものとする。