

肝細胞癌と職業性活動量との関係

研究分担者：立道 昌幸 東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学
研究協力者：中澤 祥子 東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学
研究協力者：深井 航太 東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学
研究協力者：古屋 佑子 東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学

研究要旨：肝細胞癌（HCC）は、従来HBV, HCVのウイルス性に起因していたが罹患率の低下に伴い、近年NASHに代表される脂肪肝炎由来のHCCの罹患率が上昇してきている。その脂肪肝についてはNAFLD-NASHの概念として重要性が強調されてきたが、2023年米国肝臓学会から、Steatotic Liver Disease (SLD) として、MASLD—MASH、ALD—MetALDと代謝異常との組み合わせ、中等度の飲酒との組み合わせなど新しい概念が提唱された。これまで、NASHによるHCCやウイルス性の線維化やHCCについても身体活動量を上げることが予防する手段であることが報告されていたが、労働者における職業性活動量（OPA）や近年特に注目されている座位時間との関連についての知見は乏しい。そこで本研究では、労災病院病職歴調査DBを用いて9682名の肝細胞癌（HCC）の原因別に、OPAや座位時間の関連性を検討した。2005-2021年に全国34病院に入院した20歳以上で、症例群は全入院にて主病名が肝細胞癌（ICD-10, C220）であった患者とした。対照群を既報にならいセットして、日本標準職業分類を用いて、最長職業における職業性身体活動OPAを低、中、高の3群に分類した。性別、年齢、入院年度、入院病院で1：5マッチングし、低OPAを参照群とし、各OPAのオッズ比（OR）を、条件付き多重ロジスティック回帰により検討した。結果として、非HBV/HCV、非アルコール性、非代謝性疾患を背景にもつHCC発症に関してはOPAが高い職種においてHCC発症リスクが低下していた可能性が示唆された。座位時間についても同様の傾向が認められた。これらの結果から、従来のNASHと呼ばれていたHCCの発症には、OPAが関連していることから、低OPAの職業労働者には、積極的に活動量を上げる指導が必要である可能性が示唆された。尚、本研究は独立行政法人労働者健康安全機構の病職歴調査を用い「入院患者病職歴調査による疾病予防と復職に関する疫学研究」（研究代表者 豊田章宏；中国労災病院、独立行政法人労働者健康安全機構本部研究ディレクター）の一環としても実施された。

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）は、主にC型、B型肝炎ウイルス、アルコール過剰摂取、肥満—代謝性疾患を有する脂肪肝炎などが原因とされる。日本では、肝がん関連死亡の約80%がHBVおよびHCVによって引き起こされてきたが、近年のHBVおよびHCVの罹患率の低下により、非ウイルス性による肝がんの占める割合並びに例数が上がってきている。一方、デルフィコンセンサスでNAFLDまたはNASHが置き換えられ、2023年に新たな脂肪性肝疾患（SLD）を定義した。NAFLDの代わりに代謝機

能不全関連脂肪性肝疾患（MASLD）とされた。またこれまで低飲酒群をNASHとしていたが、飲酒量が中等量の場合のMASLDをMetALDと定義した。したがって、今後この定義・病態に基づいた健康戦略を立てる必要がある。すなわちHCCのリスクを有するメタボリックシンドロームとアルコール摂取にさらに焦点を当てる必要がある。最近中東を中心に、NASHがHCCの原因として顕著に増加していることが示され、NASHの有病率は世界中で15～56%増加し、一部の集団では肝臓死亡率が2倍以上になると予測されており、日本人においても現在減少傾向にある、肝がんの年齢調

整罹患率、死亡率が上昇に転じることが危惧されている。

HBV/HCVの撲滅またはアルコール多飲への介入だけでなく、MetALDおよびMASLDのHCCへの進行を予防する必要がある。HCCや肝線維化に重要な因子が、身体活動（PA）と考えられている。しかしながら、HCCのリスクを軽減する可能性があることを示唆する報告があるものの、PAとHCCの関係については依然として議論の余地がある。

総PAは、毎日の身体活動（DPA）と余暇の身体活動（LTPA）で構成されるが、労働者の場合のDPAの大部分は、職業的身体活動（OPA）が占める。また、OPAと対応する職務状況として座位時間が注目されている。現時点でOPAや座位時間との関連を検討した知見が限られることから、本研究では、HCCとOPAや座位時間との関係を、HCCに起因する背景因子、すなわち、HCV、HBV、ALD、MetALD、MASLDで層別して検討した。

B. 研究方法

本研究は、独立行政法人労働者健康安全機構の全国労災病院病職歴調査データベースを用いた症例対照研究である。2005-2021年に全国34病院に入院した20歳以上を対象とし、症例群は全入院にて主病名が肝細胞癌（ICD-10, C220）であった患者とした。対照群として、全入院にて癌（C00-C97, D00-D48）がない患者かつ、以下の主病名の患者を除外した；ウイルス性肝炎、消化器系の疾患、循環器系の疾患、腎尿路生殖器系の疾患（B015-019, K, I, N）。また日本標準職業分類を用いて、最長職業における職業性身体活動OPAを低OPA群、中OPA群、高OPA群の3群に分類した。低OPA群は日本標準職業分類でA) 管理的職業従事者、B) 専門的・技術的職業従事者、C) 事務従事者の者とし、高OPA群はG) 農林漁業従事者 J) 建設・採掘従事者 K) 運搬・清掃・包装等従事者とし、残りを中OPAとした（D) 販売従事者、E) サービス職業従事者、F) 保安職業従事者、H) 生産工程従事者、I) 輸送・機械運転従事者）。また、座位時間は2020年4月-2021年3月の入院患者の間診票データから、各業種・職業において、共分散分析を用い、年齢と性別を調整した調整後平均座位時間を計算し、長い群・中間群・短い群に分類し、それを今回の対象者に適用した。性別、年齢、入院年度、入院病院で1:5マッチングし、低OPAを参照群と

し、各OPAのオッズ比(OR)を、条件付き多重ロジスティック回帰により検討した。交絡因子は、喫煙、高血圧、2型糖尿病、脂質異常症、肥満とした。またHBV・HCVの有無、週のアルコール消費量（純エタノール量換算）にて層別化を行い、男性週420g以上・女性週350g以上をALD相当、男性週210-420g・女性週140-350gをMetALD相当、男性週210g未満・女性週140g未満をMetALD未満相当としそれぞれの場合について検討した。また、HBV/HCVが無く、飲酒量がALD相当でない場合（MetALD相当・MetALD未満）において、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満の有無とリスクファクターの数別に層別化し、オッズ比を計算した。

C. 結果

症例群9682人、対象群47,025人であった。女性では、低OPA群を参照群として、高OPA群では肝細胞癌リスクが有意に低かった（OR[95%CI]= 0.84[0.70-0.996]）。HBV/HCVの有無で層化した解析では、男女ともHBV/HCVが無い場合に高OPA群でリスクの低下がみられた（男性0.86 [0.77-0.96]；女性0.70 [0.53-0.92]）。座位時間については、このような傾向はみられなかった。また、週のアルコール消費量で層化したところ、男性、女性のMetALD未満相当の少量飲酒者（週210g未満、週140g未満）においては、高OPA群にて肝細胞癌リスクの低下がみられた（男性0.83 [0.72-0.95]；女性0.70 [0.53-0.92]）。同様に、男性のMetALD未満相当の少量飲酒者では、長い座位時間群に比べて、短い座位時間群にて、肝細胞癌のリスク低下がみられたが（0.88 [0.79-0.995]）、女性ではこのような傾向は見られなかった。一方、HBV/HCVが無く、ALD相当の飲酒量でない場合において、男性では2型糖尿病、脂質異常症、肥満が無い場合に高OPA群で肝細胞癌のリスク低下がみられた（2型糖尿病なし0.87 [0.77-0.99]；脂質異常症なし0.86 [0.76-0.97]；肥満なし0.87 [0.77-0.98]）。一方、女性では高血圧、2型糖尿病、脂質異常症、肥満が無い場合で高OPA群にて肝細胞癌リスクの低下が見られた（高血圧なし0.65 [0.44-0.96]；2型糖尿病なし0.65 [0.49-0.88]；脂質異常症なし0.71 [0.53-0.94]；肥満なし0.74 [0.55-0.99]）。また女性のみ、これら4つのリスクファクターが全て無い場合のみに、高OPA群でHCCのリスク

低下が見られた (0.61 [0.39-0.95])。

D. 考察

高い職業性身体活動量については、逆に心血管イベントのリスクになるというOPAパドックスが指摘されているが、非HBV/HCV、非アルコール性、非代謝性疾患のHCC発症に関してはOPAが高いと肝がん発症リスクを低減させる可能性が示唆された。

OPAパドックスとは、身体活動が、持続的に長時間続くことによってむしろ心血管系に負荷がかかり、身体活動量が高いことでむしろ、心血管イベントのリスクを高めることが要因とされている。

この結果は、OPAについては、HCCの発症を予防する可能性があるが、ウイルス性やアルコール性のHCCについては、ウイルスによる炎症やDNA変異の寄与度が大きく、OPAの関与がマスクされた可能性が考えられる。今回、OPAが有意に低くなった群は、これまでのNASH群の一部に相当するものであると考え、脂肪肝炎に関しては、持続的に強度の高い運動負荷であっても抑制的に働く可能性が示唆された。

E. 結論

職業性身体活動量が高いことは、心血管リスクと異なり、MetALD未満相当の少量飲酒者のHCCの発症リスクを抑える可能性がある。代謝性疾患（高血圧、糖尿病、脂質異常）の有無で、OPAの関与が異なる結果については、どのような病態であるのか、今後の研究課題として重要と思われた。

F. 政策提言および実務活動

なし

G. 研究発表

1. 発表論文

なし

2. 学会発表

なし

3. その他

啓発資材

なし

啓発活動

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

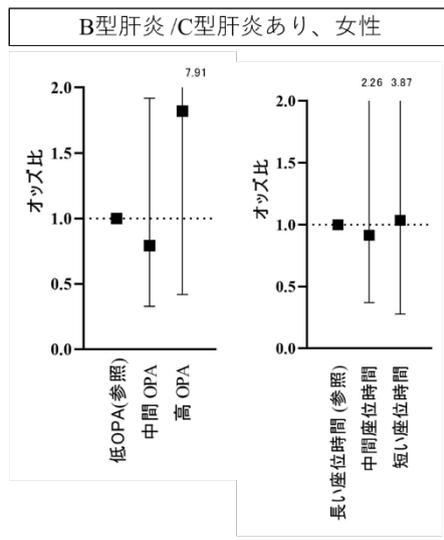
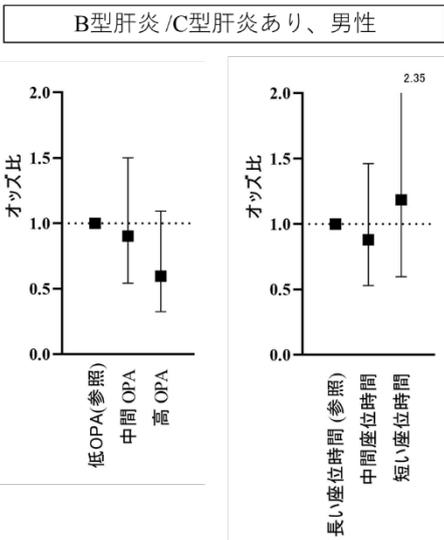
2. 実用新案登録

なし

3. その他

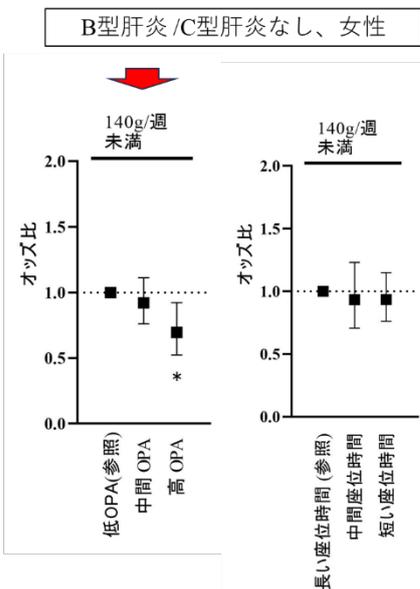
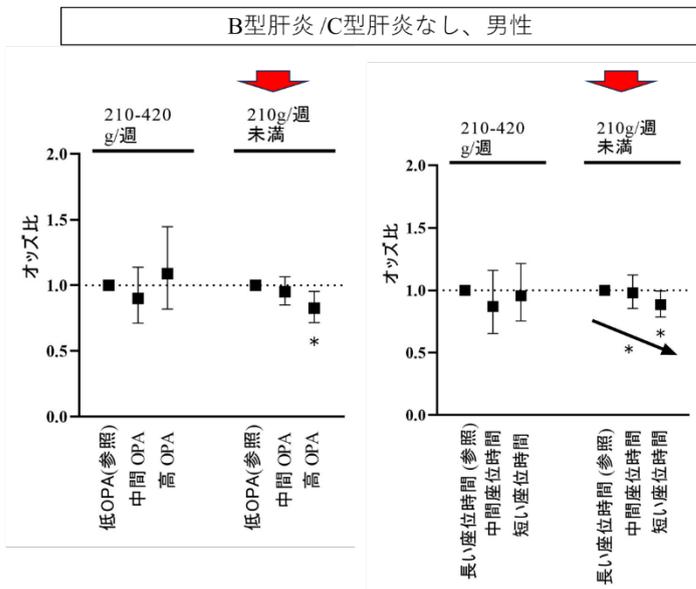
なし

ウイルス性肝細胞癌と職業性活動量・座位時間との関係



B型肝炎のオッズ比 = 69.5 (55-87.8)
C型肝炎のオッズ比 = 110 (94.8-129)

MASLDと中等量飲酒 (MetALD) 肝細胞癌と職業性活動量・座位時間との関係



代謝異常関連脂肪性肝疾患（MASLD）と職業性活動量・座位時間との関係

