

References author, year	Study time	Type and source	Definition	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
				Number of cases	Number of controls					
Inoue et al. 1995 (13)	1988-92	Hospital based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: first-visit outpatients free from cancer	Colon: Proximal	8,621 men*	Beef	1.0		Adjusted for age	* Common controls for cases of cancer of the colon and rectum
				50 men		<3/week 3+/week	1.3 (0.6-3.1)			
						Pork	1.0			
						3+/week	0.4 (0.1-1.8)			
						Chicken	1.0			
						<3/week	0.6 (0.3-1.4)			
						3+/week	1.0			
						Ham, sausage	1.0			
						<3/week	1.4 (0.6-3.1)			
				42 women	23,161 women*	Beef	1.0			
						<3/week	1.5 (0.6-3.5)			
						3+/week	1.0			
						Pork	1.8 (0.3-3.8)			
						<3/week	1.0			
						3+/week	1.6 (0.9-3.0)			
						Chicken	1.0			
						Ham, sausage	1.0			
						<3/week	1.6 (0.7-3.6)			
						3+/week	1.0			
				Colon: Distal	8,621 men*	Beef	1.0			
				75 men		<3/week	1.1 (0.5-2.3)			
						3+/week	1.0			
						Pork	1.0			
						<3/week	0.8 (0.3-2.0)			
						3+/week	1.0			
						Chicken	1.0			
						<3/week	0.8 (0.4-1.5)			
						3+/week	1.0			
						Ham, sausage	1.6 (0.8-3.0)			
						<3/week	1.0			
						3+/week	1.6 (0.8-3.0)			
						Beef	1.0			
						<3/week	1.3 (0.6-2.8)			
						3+/week	1.0			
						Pork	1.0			
						<3/week	0.7 (0.3-1.5)			
						3+/week	1.0			
						Chicken	1.0			
						<3/week	1.3 (0.7-2.2)			
						3+/week	1.0			
						Ham, sausage	1.0			
						<3/week	0.8 (0.4-1.9)			
						3+/week	1.0			

References author, year	Study time	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Type and source	Definition					
Nishi et al. 1997 (14)	1987-90	Population-based (Sapporo)	Cases: patients diagnosed by the First Dept. of Surgery of Sapporo Medical Univ. or its affiliated hospitals; Controls: selected from telephone books	Rectum 131 men	8,621 men*	Beef <3/week 1.0 3+/week 0.7 (0.4-1.4)	Matched for sex, age (± 5 yrs), and registered residence	
				70 women	23,161 women*	Pork <3/week 1.0 3+/week 0.7 (0.3-1.4) Chicken <3/week 1.0 3+/week 0.6 (0.3-1.0) Ham, sausage <3/week 1.0 3+/week 1.3 (0.8-2.2) Beef <3/week 1.0 3+/week 0.8 (0.4-1.9) Pork <3/week 1.0 3+/week 0.9 (0.4-1.8) Chicken <3/week 1.0 3+/week 1.0 (0.6-1.7) Ham, sausage <3/week 1.0 3+/week 1.9 (1.1-3.5)		
Ping et al. 1998 (15)	1986-94	Health check-up based (Tokyo University Hospital; source: health checkup examinances at the hospital)	Cases: histologically confirmed cases; Controls: cancer-free examinances	Colon 177 (M: 81, F: 96)	354 (M: 162, F: 192)	Meats Non-daily 1.00 Daily 1.00 (0.44- Animal viscera <1/week 1.00 1+/week 1.68 (1.06- Ham, sausage -2/week 1.00 3+/week 1.72 (1.04- Meats Non-daily 1.00 Daily 1.00 (0.45- Animal viscera <1/week 1.00 1+/week 2.14 (1.31- Ham, sausage -2/week 1.00 3+/week 1.64 (0.98- Meat Not frequent Frequent	Matched (1:3) for sex, age (± 2 yrs), date of health checking (± 3 months), and residence; excluded 35 controls due to the lack of information on lifestyle	*Calculated using raw data in table; Description of method is unclear.
				Rectum 153 (M: 90, F: 63)	306 (M: 180, F: 126)	0.97 (n.s.)*		

References author, year	Study time	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
		Type and source	Definition					
Murata et al. 1999 (16)	1989-97	Hospital based (Chiba Cancer Center Hospital)	Cases: those who underwent surgery; Controls: outpatients free from cancer	Colon 265 men and women Rectum 164 men and women	794 men 794 men	Meat Frequency* Meat Frequency*	1.41 (1.13- 1.33 (1.01-	Adjusted for age (10 year age group) *One-unit moving scores were assigned for successive categories of eating frequency (rare, 1-2/week, 3-4 week, or everyday).
Wakai et al. 2006 (17)	2001-04	Hospital based (Aichi Cancer Center Hospital)	Cases: histologically confirmed Colon cases; Controls: cancer-free outpatients	Colon 149 men 116 women Rectum 146 men 96 women	1475 men 1060 women 1475 men 1060 women	Meat Q1* Q2 Q3 Q4 Q1 Q2 Q3 Q4 Q1 Q2 Q3 Q4	1.00 1.25 (0.75- 1.32 (0.79- 1.15 (0.68- 1.00 0.96 (0.54- 1.03 (0.58- 0.73 (0.40- 1.00 0.97 (0.60- 0.56 (0.33- 0.85 (0.51- 1.00 1.05 (0.58- 1.01 (0.54- 0.52 (0.26-	Adjusted for sex, age, year of first visit, season of first visit to the hospital, reason for the visit, family history of colorectal cancer, body mass index, exercise, alcohol drinking, smoking, multivitamin use, and egeery intake
Kimura et al. (in press) (18)	2000-03	Hospital based (Two University Hospitals and six affiliated hospitals)	Cases: patients undergoing surgery for a first diagnosis of colorectal cancer; Controls: population controls selected using two-stage random sampling method	Colorrectum 782 (M: 473; F: 309) 793 (M: 495; F: 298)	Beef/pork Q1* Q2 Q3 Q4 Q5 Processed meat Q1* Q2 Q3 Q4 Q5 Red meat† Q1* Q2 Q3 Q4 Q5 Poultry Q1* Q2 Q3 Q4 Q5	1.00 1.35 (0.98- 1.28 (0.92- 1.03 (0.73- 1.13 (0.80- 1.00 1.03 (0.74- 1.09 (0.79- 1.07 (0.77- 1.15 (0.83- 1.00 1.14 (0.83- 1.13 (0.82- 0.84 (0.60- 1.14 (0.81- 1.00 0.88 (0.64- 0.79 (0.57- 0.92 (0.67- 0.75 (0.54-	The number of control candidates by sex and 10-year age class were determined a priori in accordance with sex and age-specific numbers of incident cases of colorectal cancer in the Osaka Cancer Registry; Adjusted for age, smoking, residence, BMI, parental colorectal cancer, smoking, alcohol use, type of job, leisuretime physical activity, dietary calcium and dietary fiber	

References	Study time	Type and source	Definition	Study subjects	Number of cases	Number of controls	Category	Relative risk (95%CI or p)	p for trend	Confounding variables considered	Comments
				Proximal colon 177 men and women		793 (M: 495; F: 298)	Beef/pork	1.00			
							Q1*	2.21 (1.26-			
							Q2	2.00 (1.12-			
							Q3	1.67 (0.91-			
							Q4	1.44 (0.76-	0.64		
							Q5				
							Processed meat				
							Q1*	1.00			
							Q2	0.82 (0.47-			
							Q3	1.12 (0.65-			
							Q4	1.04 (0.60-			
							Q5	1.20 (0.72-	0.33		
							Red meat				
							Q1*	1.00			
							Q2	1.74 (1.01-			
							Q3	1.69 (0.97-			
							Q4	1.21 (0.66-			
							Q5	1.27 (0.69-	0.96		
							Poultry				
							Q1*	1.00			
							Q2	0.91 (0.54-			
							Q3	0.83 (0.48-			
							Q4	0.94 (0.56-			
							Q5	0.87 (0.50-	0.69		
				Distal colon 262 men and women		793 (M: 495; F: 298)	Beef/pork	1.00			
							Q1*	1.24 (0.80-			
							Q2	0.94 (0.58-			
							Q3	0.80 (0.49-			
							Q4	1.23 (0.75-	0.97		
							Q5				
							Processed meat				
							Q1*	1.00			
							Q2	1.10 (0.68-			
							Q3	1.30 (0.81-			
							Q4	1.15 (0.71-			
							Q5	1.32 (0.82-	0.27		
							Red meat				
							Q1*	1.00			
							Q2	1.03 (0.65-			
							Q3	0.84 (0.53-			
							Q4	0.77 (0.47-			
							Q5	1.28 (0.79-	0.66		
							Poultry				
							Q1*	1.00			
							Q2	0.71 (0.45-			
							Q3	0.81 (0.51-			
							Q4	0.86 (0.56-			
							Q5	0.65 (0.41-	0.22		

表I-7. 肉と大腸がんとの関連に関するコホート研究(サマリテーブル)

Reference	Study period			Study population			No. of incident cases or deaths	Magnitude of association*		
	Sex	No. of subjects	Age range	Event	Colon	Rectum		Colorectum		
Hirayama 1990 (1)	Men Women	122 261 142 857	≥40 yr ≥40 yr	Death Death	↓ —	↓ —	256 318	↓ —	↓ —	NA NA
Khan et al. 2004 (2)	Men Women	1524 1634	≥40 yr ≥40 yr	Death Death	NA NA	NA NA	15 14	NA NA	NA NA	↑ ↑ ^c
Kojima et al. 2004 (3)	Men Women	45 181 62 643	40-79 yr 40-79 yr	Death Death	↑ ^c —	— ↓ ↓ ^{bp} , ↑ ^h	254 203	↑ ^c —	— ↓ ↓ ^{bp} , ↑ ^h	NA NA
Sato et al. 2006 (4)	Men and women	41 835	40-64 yr	Incidence	↑ [‡] , ↑ ^c	—	474	↑ [‡] , ↑ ^c	—	—
Oba et al. 2006 (5)	Men Women	13 894 16 327	≥35 yr ≥35 yr	Incidence Incidence	↑, ↑ ^h —	NA NA	111 102	↑, ↑ ^h —	NA NA	NA NA

NA, not available

* ↑ ↑ ↑ or ↓ ↓ ↓, strong; ↑ ↑ or ↓ ↓, moderate; ↑ or ↓, weak; —, no association (see text for more detailed definition)
b, beef; p, pork; c, chicken, h; ham and sausage; †, proximal colon; ‡, distal colon

表1-8. 肉と大腸がんとの関連に関するケース・コントロール研究(サマリテーブル)

Reference	Study period			Study subjects			Magnitude of association*		
	Sex	Age range	No. of cases	No. of controls	Colon	Rectum	Colorectum		
Kondo 1975 (6)	Men Women	Not specified Not specified	205 188	408 174	↑ —	↓↓↓ —	NA NA		
Haenszel 1980 (7)	Men and women	Not specified	588	1176	NA	NA	—		
Watanabe et al. 1984 (8)	Men and women	Not specified	203 (M:110, F:93)	203 (M:110, F:93)	—	↑ ^{bp} , ↓ ^h	NA		
Tajima and Tominaga 1985 (9)	Men	40-79 yr	52	111	↑↑↑ ^{ch}	↑↑ ^{bc}	NA		
Kato et al. 1990 (10)	Men and women	Not specified	223	578	—	↓	NA		
Hoshiyama et al. 1993 (11)	Men and women	40-69 yr	181 (M:98, F:83)	653 (M:343, F:310)	↓	↓	NA		
Kotake et al. 1995 (12)	Men and women	Not specified	363 (M:214, F:149)	363 (M:214, F:149)	↑ ^b	↑ ^p , ↓ ^c	NA		
Inoue et al. 1995 (13)	Men Women	24-86 yr 24-88 yr	257 175	8621 23 161	↓↓↓ ^p , ↑ ^h ↑ ^{pch}	↓ ^c ↑↑ ^h	NA NA		
Nishi et al. 1997 (14)	Men and women	Not specified	330	660	↑↑ ^h	↑↑↑ ^o	NA		
Ping et al. 1998 (15)	Men and women	40-84 yr	100 (M:77, F:23)	265 (NA)	NA	NA	—		
Murata et al. 1999 (16)	Men	Not specified	426	794	**	**	NA		
Wakai et al. 2006 (17)	Men Women	20-79 yr 20-79 yr	295 212	1475 1060	— —	— ↓	NA NA		
Kimura et al. (in press) (18)	Men and women	20-74 yr	782	793	↓ ^c	—	—		

NA, not available; M, men; F, women

* ↑ ↑ ↑ or ↓ ↓ ↓, strong; ↑ ↑ or ↓ ↓, moderate; ↑ or ↓, weak; —, no association (see text for more detailed definition)

** Although the precise estimate for highest v.s. lowest intake category is not shown, a score assigned to eating frequency is significantly associated with increased risk.

b, beef; p, pork; c, chicken, h; ham and sausage; o; other meat; †, proximal colon; ‡, distal colon

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
分担研究報告書

生活習慣改善による肝がん予防法の開発に関する研究

分担研究者 田中恵太郎 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野 教授

研究要旨

わが国における肝臓とコーヒー飲用、大豆食品摂取および肝炎ウイルス感染の関連を検討した疫学的研究の文献検索を行い、一定の基準によりその関連性の強さを評価した。コーヒーについては、2005年に3つのコホート研究が中等度以上の負の関連を報告し、その後2つの症例対照研究が同じく負の関連を報告し、結果に一貫性が見られる。コーヒー飲用は肝臓リスクを低下させる可能性が高い(probable)と結論づけた。大豆食品については、1つのコホート研究と1つの症例対照研究が負の関連を報告し、残り1つの症例対照研究では関連がなかった。この関連性についてはエビデンスが不足しており(insufficient)、更なる研究が必要である。慢性B型肝炎ウイルス感染については、16のコホート研究と17の症例対照研究が検索され、特に健常者を対象とした研究の大部分で10倍以上の相対危険が報告されていた。C型肝炎ウイルス感染については、9のコホート研究と11の症例対照研究が検索され、健常者を対象とした研究では相対危険が10倍以上の値が多く、慢性肝疾患患者を対象とした研究では相対危険が3~4倍前後の値であった。肝炎ウイルスマーカーが陰性の場合、肝臓罹患リスクは極めて低いものと考えられ、今後特に肝炎ウイルスキャリアに対する予防対策が重要である。

I. わが国における肝臓とコーヒー・大豆食品に関する疫学的研究の総括

A. 研究目的

わが国における肝臓死亡は、肺癌・胃癌に次いで第3位の部位別癌死亡の原因となっている。わが国の肝臓の危険因子として最も重要なものはC型およびB型肝炎ウイルスの持続感染であるが、これらの肝炎ウイルス感染者に対して、肝臓罹患に防御的に作用する生活習慣を明らかにすれば、その予防の観点から有益と考えられる。近年、特にわが国の大規模コホート研究がコーヒー飲用が肝臓リスクを低下させる可能性を示唆した。また、大豆食品が肝臓に予防的に作用する可能性も報告されている。本研究では、日

本人におけるコーヒー・大豆食品と肝臓の関連に関する研究結果を総括して、わが国における肝臓予防に資する事を目的とした。

B. 研究方法

米国国立図書館のデータベース PubMed と医学中央雑誌のデータベースを用いて、文献検索を行った。検索の対象とした文献は、1) 肝臓とコーヒー・大豆食品に関する研究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究、3) コホート研究、症例対照研究などの分析疫学研究的手法を用いた研究とした。なお、同一の対象者を含む研究(コホート研究では追跡期間の延長による再解析、症例対照研究では対象者数を増やしての再解析など)が複数の論文とし

て報告されている場合は、最新の研究結果に関する文献のみに限定した。また、男女別の解析結果が呈示してある場合は、それぞれを一つの研究結果としてカウントした。各研究において最も暴露が高い水準の相対危険 (relative risk, RR) とその統計学的有意性の有無 (statistically significant, sig. または non-significant, n.s.) から、"Strength of association" を以下の様に "Strong", "Moderate", "Weak", "No association" の 4 カテゴリーに分類した。

・Strong (↓↓↓または↑↑↑で表示)

RR<0.5 (sig.) または RR>2.0 (sig.)

・Moderate (↓↓または↑↑で表示)

1) RR<0.5 (n.s.) または RR>2.0 (n.s.)

2) $0.5 \leq RR < 0.67$ (sig.) または $1.5 < RR \leq 2$ (sig.)

・Weak (↓または↑で表示)

1) $0.5 \leq RR < 0.67$ (n.s.) または $1.5 < RR \leq 2$ (n.s.)

2) $0.67 \leq RR \leq 1.5$ (sig.)

・No association (—で表示)

$0.67 \leq RR \leq 1.5$ (n.s.)

(倫理面での配慮)

この研究方法は、既に論文に報告された結果に基づいており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

コーヒーと肝臓の関連については、3つのコホート研究が検索され、その結果の要約を付表 S-14 に示した。男女別に Strength of association を見ると、↓↓↓が3つ、↓↓が1つ、↓が1つであった。ただし、どのコホート研究も肝炎ウイルス感染を考慮していなかった。症例対照研究は2つ検索され(付表 S-15)、どちらも肝炎ウイルス感染を考慮していた。1つでは↓↓↓、もう1つの研究では対照群により結果が異なっていたが(住民対照群↓↓↓, 病院対照群↑↑, 慢性肝疾患群↓)、負の関連を支持するものと考えられた。全体として、コーヒー飲用と肝臓の負の関連には一貫性が見られた。

大豆食品については、味噌汁摂取に関するコホート研究が1つ検索され、中等度の負の関連(↓↓)が観察されていた(付表 S-16)。この他、豆腐摂取に関

する症例対照研究が2つ(どちらも関連なし)、味噌汁摂取に関する症例対照研究が1つ(弱い負の関連, ↓)観察されていた(付表 S-17)。

D. 考察

前述の通り、コーヒー飲用と肝臓リスクの負の関連は一貫性が高い。コーヒー飲用は肝機能検査値の低下や肝硬変リスクの低下と関連する事が一貫して報告されており、また動物実験でもコーヒー投与が肝発癌を減少させたとする報告がある。したがって、肝臓リスク低下との関連についても生物学的蓋然性があるものと考えている。

しかし、コホート研究では肝炎ウイルス感染が考慮されておらず、もし肝炎ウイルス感染者において何らかの理由でコーヒー飲用量が変化していれば交絡の可能性もある。また、大部分の肝臓患者は進行した慢性肝疾患を合併しており、消化器疾患や肝機能低下に伴うカフェインクリアランスの低下の結果として、コーヒー飲用量を減らした可能性もある。この意味で解釈は慎重に行う必要がある。観察型研究では限界があり、今後特に介入研究による検討が望まれる。

大豆食品中のイソフラボンがホルモン関連癌(前立腺癌、子宮体癌、乳癌)のリスクを低下させるとする報告がある。肝臓は男性に多い癌であり、またホルモン剤の使用・生殖歴(妊娠歴、閉経年齢など)・血中ホルモン濃度が肝臓リスクと関連するとする報告がある。この意味で大豆食品と肝臓の関連には興味を持たれるが、この関連についての研究は少なく、今後の更なる検討が必要である。

E. 結論

2005年にわが国からの報告が集中したコーヒー飲用と肝臓の負の関連には一貫性があり、「関連の可能性は高い(probable)」と結論づけた。大豆食品と肝臓の関連については、「十分なエビデンスがない(insufficient)」と結論した。

II. わが国における肝臓と肝炎ウイルス感染に関する疫学的研究のエビデンステーブルの作成

A. 研究目的

わが国における原発性肝癌の大部分は肝細胞癌であり、この危険因子として B 型肝炎ウイルス (HBV) および C 型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染が確立されている。本研究班の主目的は、癌予防につながる生活習慣を明らかにする事であるが、肝炎ウイルス感染はわが国の肝癌予防を考える上で最も重要な要因であるため、今回この関連についても系統的レビューを行う事とした。今年度は、文献検索を行って、各論文からエビデンステーブルを作成した。

B. 研究方法

米国国立図書館のデータベース PubMed と医学中央雑誌のデータベースを用いて、文献検索を行った。検索の対象とした文献は、1) 肝癌と B 型肝炎あるいは C 型肝炎に関する研究、2) 日本に住んでいる日本人を対象にした研究、3) コホート研究、症例対照研究などの分析疫学研究的手法を用いた研究とした。なお、同一の対象者を含む研究が複数の論文として報告されている場合は、最新の研究結果に関する文献のみに限定した。

(倫理面での配慮)

この研究方法は、既に論文に報告された結果に基づいており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

HBV 感染については、16 のコホート研究 (表 II-1) と 17 の症例対照研究 (表 II-2) が検索された。コホート研究は大きく健常者 (あるいはそれに準ずる者) を追跡した研究 (N = 9) と慢性肝疾患患者を追跡した研究 (N = 7) に分類された。健常者を追跡した研究では、相対危険 (あるいは O/E 比) の推定値は 4.9 ~ 190.0 と極めて高く、特に Tanaka ら (2004) による最も大規模な献血者の追跡研究では、HBV と HCV の両マーカー陰性者を基準とした場合の HBV 単独感染者の相対危険が 102 倍と報告されていた。一方、慢性肝疾患患者の追跡研究での相対危険の推定値は 0.32 ~ 6.9 であり、1 を下回る相対危険を報告して

いる研究も見られた。

HBV 感染に関する症例対照研究についても、コホート研究の場合と同様に、健常者 (あるいはそれに準ずる病院対照者) を対照群としている研究 (N = 16) と慢性肝疾患患者を対照群としている研究 (N = 2; 1 つの研究では病院対照群と慢性肝疾患群の両群を対照群として設定) に分けられた。前者では、5.8 ~ 889 という相対危険が報告されており、大部分が 10 倍以上の推定値であったのに対し、後者では 0.58 と 1.8 という推定値であった。

HCV 感染については、9 のコホート研究 (表 II-3) と 11 の症例対照研究 (表 II-4) が検索された。追跡研究については、健常者を追跡した 4 つの研究で 8.2 ~ 126 という相対危険が報告されており、数十倍以上の推定値が大部分であった。一方、慢性肝疾患患者を追跡した 5 つの研究では、相対危険の推定値は 2.4 ~ 4.1 であり、比較的似通った値であった。

HCV 感染に関する症例対照研究については、病院対照者あるいは健常者を対照群とした 10 の研究で 5.9 ~ 343 という相対危険が報告されており、10 倍以上の推定値が大部分であった。慢性肝疾患患者を対照群とした 2 つの研究 (内 1 つの研究では病院対照群と慢性肝疾患群の両群を対照群として設定) における相対危険は 1.1 と 0.9 という値であった。

D. 考察

慢性 HBV 感染および HCV 感染と肝癌の関連性の強さについては、研究のタイプ (健常者あるいは慢性肝疾患患者) および相対危険の基準となるカテゴリ (単一マーカー陰性あるいは両マーカー陰性) によって大きく異なっていた。

健常者を対象と考えた場合には、HBV 感染者あるいは HCV 感染者の相対危険はどちらも 10 倍を上回る場合が大部分であった。慢性肝疾患患者を対象と考えた場合には、HBV についてはリスク上昇ははっきりしない場合も多く、HCV については 3 ~ 4 倍程度のリスク上昇が報告されている場合が多い。この事は、HBV 感染あるいは HCV 感染はどちらも慢性肝障害を引き起こす事を介して肝発癌に関与してい

る可能性を示唆する。

単一マーカー (HBs 抗原あるいは HCV 抗体のどちらか) の陰性者を基準とした場合、その陰性者の中にはもう片方のマーカー陽性者が含まれているため、相対危険はかなり低く見積もられる事が推測される。実際、HBs 抗原あるいは HCV 抗体を単独の要因として推定した相対危険は、相互に補正するとその推定値が大きく上昇する事が観察されている。現実には、一般健常者の中には両マーカーの陰性者が大部分であるため、このカテゴリーを基準にして相対危険を推定する事が望ましい。しかし、HCV の発見が報告されたのは 1989 年であり、両マーカーを考慮した研究はそれ程多くない。Tanaka ら(2004)は献血者約 15 万人を追跡し、両マーカーの陰性者を基準とした場合に、HBs 抗原陽性者あるいは HCV 抗体陽性者の相対危険は 100 倍を上回る事を報告している。裏返すと、両マーカーが陰性の場合、肝癌罹患のリスクは極めて低い事が示唆されている。

E. 結論

慢性 HBV 感染と HCV 感染が肝癌の危険因子である事は確実である (convincing)。わが国においては、両肝炎ウイルスマーカーが陰性の場合、肝癌罹患のリスクは極めて低いものと考えられ、特に肝炎ウイルスキャリアに対する予防対策が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka K, et al. Cigarette smoking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 445-56
- 2) Tanaka K, et al. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci* 2007; 98: 214-8

- 3) Sakamoto T, Tanaka K, et al. Influence of alcohol consumption and gene polymorphisms of ADH2 and ALDH2 on hepatocellular carcinoma in a Japanese population. *Int J Cancer* 2006; 118: 1501-7
- 4) Sakamoto T, Tanaka K, et al. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *J Epidemiol* 2006; 16: 233-9
- 5) 田中恵太郎. 肝癌予防のために何ができるか? 癌の臨床(印刷中).

2. 学会発表

- 1) 田中恵太郎. ウイルス発癌と化学発癌の接点としての肝細胞癌の予防. 第 7 回日本がん分子疫学研究会・第 29 回日本がん疫学研究会合同学術集会(シンポジウム). 2006, 5, 20.
- 2) 原めぐみ, 田中恵太郎, 他. 慢性 C 型肝炎から肝臓癌の発生における食習慣の影響: 症例対照研究. 第 7 回日本がん分子疫学研究会・第 29 回日本がん疫学研究会合同学術集会. 2006, 5, 19.
- 3) 田中恵太郎. 肝癌予防のために何ができるか? 第 65 回日本癌学会学術総会(シンポジウム). 2006, 9, 28.
- 4) 坂本龍彦, 田中恵太郎, 他. 肝細胞癌発生リスクにおける IL1 β ・TNF α 遺伝子多型と喫煙・飲酒習慣の交互作用の検討. 第 65 回日本癌学会学術総会. 2006, 9, 28.
- 5) 今泉猛, 田中恵太郎, 他. 肝細胞癌と DNA 修復遺伝子多型 (*XRCC1* Arg399Gln および *OGG1* Ser326Cys) の関連. 第 65 回日本癌学会学術総会. 2006, 9, 30.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表II-1. B型肝炎ウイルス感染と肝がんとの関連に関するコホート研究(エビデンステーブル)

Reference	Study period	Study population			Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or P)	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed					
Oshima et al. (1984)	1972-1980	8646 men (age 15-64)	HBsAg-positive blood donors at Osaka Red Cross Blood Center	Incidence	20 men	Serum Positive O/E ratio 6.6 (4.0 - 10.2)	Age, observation period	Electrosyneresis was used for HBsAg detection.	
Fukao (1984)	1971-1980	11000 men (age 30-64)	Blood donors in Miyagi prefecture	Incidence	4 men	Serum Negative Positive 1 3 1.0 30.0 (3.1 - 288.4)	Age, residence, time of blood donation	Electrosyneresis was used for HBsAg detection.	
Tamura et al. (1986)	1970-1984	178523 (81404 men and 97119 women) (age 0-89)	Patients at Kure National Hospital	Death	298 (223 men and 75 women)	Serum HBsAg. men Negative Positive 171 52 1.0 26.9 (19.9 - 36.4)	None	Reversed passive hemagglutination was used for HBsAg detection.	
						Serum HBsAg. Negative Positive 56 19 1.0 46.5 (27.8 - 77.8)	None		
						Serum HBsAg. men Positive 52 83.9 (62.6 - 110)	Age, observation period		
						Serum HBsAg. Positive 19 190.0 (114 - 297)	Age, observation period		

Reference	Study period	Study population			Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or P)	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed					
Tokudome et al. (1987)	1977-1985	3769 women (age not specified)	HBsAg-positive blood donors at Fukuoka Red Cross Blood Center	Death	Serum Positive	4	O/E ratio 5.6 (1.5 - 14.4)	Age, observation period	Electrosyneresis and reverse passive hemagglutination were used for HBsAg detection.
Tokudome et al. (1988)	1977-1983	2595 men (age not specified)	HBsAg-positive blood donors at Fukuoka Red Cross Blood Center	Death	Serum Positive	15	O/E ratio 7.2 (4.1 - 12.0)	Age, observation period	Electrosyneresis and reversed passive hemagglutination were used for HBsAg detection.
Sakuma et al. (1988)	1977-1985	25547 men (age 40, 45, 50 and specified)	Employees of Japan National Railways	Death	Serum Negative Positive	21 9	1.0 20.9 (9.6 - 45.4)	None	Reversed passive hemagglutination was used for HBsAg detection. The relative risk was not described in the original paper, and was reestimated by one of the authors (KT).
Inaba et al. (1990)	1973-1988	270 men (age 26-75)	Patients with liver cirrhosis at Juntendo University Hospital	Death	Serum Negative Positive	46	1.00 0.65 (0.22 - 1.95)	Age, histories of transfusion, hepatitis and surgical operation, drinking, smoking	
Kato et al. (1992)	1987-1990	777 (age >= 16)	Patients with decompensated liver cirrhosis or post-transfusion hepatitis	Incidence	Serum Negative Positive	58 16	1.0 1.8 (1.0 - 3.3)	Sex, age, AL.T, alpha-fetoprotein, drinking, HBsAg	

Reference	Study period	Study population			Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or P)	Confounding variables considered	Comments	
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed						
Ikeda et al. (1993)	1974-1989	588 (415 men and 173 women)	Patients with viral or alcoholic cirrhosis at Toranomon Hospital, Tokyo	Incidence	185	Serum Negative	147	1.0	Age, alpha-fetoprotein, drinking, ICG R15	Radioimmunoassay was used for HBsAg detection.
		173 women (age 19-69)				Serum Positive	38	0.66 (0.38 - 1.17)		
Tsukuma et al. (1993)	1987-1991	917 (548 men and 369 women)	Patients with chronic hepatitis or compensated cirrhosis at Center for Adult Diseases, Osaka	Incidence	54	Serum Negative		1.0	Age, sex, stage of disease, alpha-fetoprotein, anti-HBc, anti-HCV, smoking, drinking	Reversed passive hemagglutination was used for HBsAg detection.
		369 women (age 40-69)				Serum Positive		6.9 (2.9 - 16.4)		
Kato et al. (1994)	1977-1993	255 (173 men and 82 women)	Patients with compensated cirrhosis in Nagasaki prefecture	Incidence	96	Serum hepatitis virus HBsAg(-)	4	1.0	None	Radioimmunoassay was used for HBsAg detection. The relative risks were not described in the original paper, and were estimated by one of the authors (KT).
		82 women (age 22-83)				anti-HCV(-)				
						HBsAg(+)	33	3.0 (1.2 - 7.9)		
						anti-HCV(-)				
						HBsAg(-)	55	3.5 (1.4 - 8.9)		
Tanaka et al. (1998)	1985-1995	72 (46 men and 26 women)	Patients with liver cirrhosis at Kyushu University Hospital	Incidence	26 (19 men and 7 women)	Serum Negative	25	1.0	Sex, age, years since LC diagnosis, department, hospitalization status, serum albumin, AST, alpha-fetoprotein, anti-HCV	Reversed passive hemagglutination was used for HBsAg detection. The relative risk was not described in the original paper, and was reestimated by one of the authors (KT).
		26 women (age 40-69)				Positive	1	0.32 (0.03 - 3.60)		

Reference	Study period	Study population			Category	Number among cases	Relative risk (95%CI or P)	Confounding variables considered	Comments
		Number of subjects for analysis	Source of subjects	Event followed					
Iida et al. (1999)	1985-1996	100 (sex and age not specified)	Anti-HCV- negative patients with chronic schistosomiasis or chronic liver disease in Yamanashi prefecture	Incidence	9	5 4	1.0 1.6 (0.5 - 5.7)	None	Enzyme immunoassay was used for HBsAg detection. The relative risk was not described in the original paper, and was estimated by one of the authors (KT).
Mori et al. (2000)	1992-1997	3052 (974 men and 2078 women) (age >=)	Residents in a town in Saga prefecture	Incidence	22 (14 men and 8 women)	20 2	1.0 7.3 (1.6 - 32.6)	Sex, age	
Nagao et al. (2004)	1990-2002	509 (217 men and 292 women) (age 20-)	Randomly selected inhabitants in a town in Fukuoka prefecture	Death	9 (6 men and 3 women)	8 1	1.0 4.9 (0.5 - 43.8)	Serum anti-HCV	The relative risk was not described in the original paper, and was estimated by one of the authors (KT), based on the Mantel-Haenszel method.
Tanaka et al. (2004)	1991-2000	154850 (84229 men and 70621 women) (age 40-64)	Blood donors at Osaka Red Cross Blood Center, who were Osaka residents	Incidence	127	27 45 52 3	1.0 102 (63 - 165) 126 (79 - 202) 572 (173 - 1887)	Sex, age	Reversed passive hemagglutination was used for HBsAg detection.

CI, confidence interval; HBsAg, hepatitis B surface antigen; O/E ratio, the ratio of the observed to expected number; ALT, alanine aminotransferase; HBsAg, hepatitis B e antigen; ICG R15, indocyanine green retention rate at 15 minutes; anti-HBc, antibody

表II-2.B型肝炎ウイルス感染と肝がんとの関連に関するケース・コントロール研究(エビデンスデータベース)

Reference	Study period	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or P)	Confounding variables considered	Comments
		Type and source Definition	Number of cases				
Nishiooka et al. (1975)	Not described	Not described	Cases: HCC patients (no details described); Controls: healthy controls (no details described)	215 (age not specified)	10738 (age not specified)	None	Immune adherence hemagglutination was used for HBsAg detection. The relative risk was not described in the original paper, and was estimated by one of the authors (KT).
Kubo et al. (1977)	Not described	Hospital-based (Kurume University and Chiba University)	Cases: 87% were histologically confirmed as HCC; Controls: healthy employees of Japan National Railways	124 (107 men and 17 women) (age 21-76)	299 (290 men and 9 women) (age 23-61)	None	Radioimmunoassay was used for HBsAg detection. The relative risk was not described in the original paper, and was estimated by one of the authors (KT).
Akagi et al. (1982)	1960-1979	Autopsy files (Tokushima University and 4 hospitals in Tokushima prefecture)	Cases: all were histologically confirmed as HCC; Controls: adult patients without liver cirrhosis or HCC	105 (77 men and 28 women) (age 12-86)	171 (111 men and 60 women) (age not specified)	Adjusted for sex	Orcein stain was used for HBsAg detection. The relative risk was not described in the original paper, and was estimated by one of the authors (KT), based on the Mantel-Haenszel method.
Inaba et al. (1984)	1977-1979	Hospital-based (7hospitals in Yamamashi prefecture)	Cases: 58% were histologically confirmed; Controls: patients without specified hepatic disease	62 (49 men and 13 women) (age not specified)	62 (49 men and 13 women) (age not specified)	Matched (1:1) for sex, age (± 5 yrs), and hospital Adjusted for matching factors	Reversed passive hemagglutination was used for HBsAg detection. The 95% CI of relative risk was not described in the original paper, and was estimated by one of the authors (KT).

Reference	Study period	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or P)	Confounding variables considered	Comments
		Type and source Definition	Number of cases				
Hiraga et al. (1986)	1981-1985	Hospital-based (a university hospital in Osaka) Cases: about half were histologically confirmed as HCC; Controls: in- or outpatients with various diseases	78 men (age 31-81)	Serum HBsAg Negative Positive	1.0 20.1 (4.6 - 88.3)	Matched (1:1) for age (± 5 yrs) and residence for HBsAg detection. No adjustment	Reversed passive hemagglutination was used for HBsAg detection.
Tsukuma et al. (1990)	1983-1987	Hospital-based (Center for Adult Diseases, Osaka) Cases: histologically confirmed as HCC; Controls: inpatients with gastrointestinal disease, or examinees for health checkups or gastroendoscopy; no liver disease, cancer, or smoking/alcohol-related disease	229 (192 men and 37 women) (age <74)	Serum HBsAg Negative Positive	1.0 14.3 (5.7 - 36.2)	Frequency matched for sex and age Adjusted for sex, age, history of blood transfusion, drinking, smoking, and family history of liver cancer	Reversed passive hemagglutination was used for HBsAg detection.
Fukuda et al. (1993)	1986-1992	Hospital-based (Kurume University Hospital) Cases: 77% were histologically confirmed as HCC; Controls: inpatients without chronic hepatitis or cirrhosis in 2 general hospitals in Kurume	368 (287 men and 81 women) (age 40-69)	Serum HBsAg Negative Positive	1.0 8.7 (2.5 - 29.6)	Matched (1:1 for men and 1:4 for women) for sex, age, residence, and time of hospitalization Adjusted for matching factors, history of blood transfusion, parental history of hepatic disease, and drinking	Reversed passive hemagglutination or enzyme immunoassay was used for HBsAg detection.
Tanaka et al. (1995)	1992-1993	Hospital-based (Center for Adult Diseases, Osaka) Cases: HCC patients admitted to gastrointestinal and surgical departments; Controls: patients with cancer of stomach, colon, rectum, or breast, or large	137 (116 men and 21 women) (age 40-79)	Serum HBsAg Negative Positive	1.0 100.5 (21.5 -	Unmatched Adjusted for sex, age, education, smoking, drinking, and anti-HCV	Reversed passive hemagglutination was used for HBsAg detection.

Reference	Study period	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or P)	Confounding variables considered	Comments
		Type and source Definition	Number of cases				
Tanaka et al. (1996)	1985-1989	Hospital-based (Kyushu University Hospital) Cases: 33% were histologically confirmed as HCC; Controls: health examinees at a public health center	91 (73 men and 18 women) (age 40-69)	Serum hepatitis virus marker HBsAg(-) anti-HCV(-) HBsAg(+) anti-HCV(-) HBsAg(-) anti-HCV(+) HBsAg(+) anti-HCV(+)	1.0 293.7 (68.7 - 1255.6) 339.6 (96.5 - 1195.8) ∞	Frequency matched for sex and age Adjusted for sex and age	Reversed passive hemagglutination was used for HBsAg detection.
Shibata et al. (1998)	1992-1995	Hospital-based (Kurume University Hospital) Cases: confirmed as HCC by histological, angiographical, and/or other findings; Controls: inpatients without chronic hepatitis or cirrhosis in 2 general hospitals in Kurume	115 men (age 40-74)	Serum HBsAg Negative Positive	1.0 15.0 (2.0 - 113.6)	Matched (1:1) for sex, age, residence, and time of hospitalization Adjusted for matching factors	
Mukaiya et al. (1998)	1991-1993	Hospital-based (Sapporo Medical University Hospital) Cases: histologically and/or clinically confirmed as HCC; Controls: chronic liver disease (hepatitis or cirrhosis) without HCC	104 men (age not specified)	Serum HBsAg Negative Positive	1.0 0.58 (0.29 - 1.15)	Matched (1:1) for age (±3 years) No adjustment	The relative risk was not described in the original paper, and was estimated by one of the authors (KT).
Koide et al. (2000)	1994	Hospital-based (Nagoya City University Hospital) Cases: clinically and/or histologically confirmed as HCC; Community controls: selected from the resident community same as cases, with no signs of hepatic diseases or HCC.	84 (64 men and 20 women) (age 46-79)	Serum HBsAg Negative Positive	1.0 ∞	Matched (1:1) for sex and age (±2 years) No adjustment	Particle agglutination was used for HBsAg detection.

Reference	Study period	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or P)	Confounding variables considered	Comments
		Type and source Definition	Number of cases				
Itida et al. (2002)	1999-2001	Hospital-based (hospitals in Yamanashi prefecture) Cases: 35% were histologically confirmed as HCC; Controls: inpatients at the hospitals same as cases (no details described)	506 (372 men and 134 women) (age not specified)	Serum HBsAg Negative Positive (age not specified)	1.0 7.8 (2.9 - 21.2)	Matched for sex, age, and time of hospitalization Adjusted for sex	
Sharp et al. (2003)	1954-1988	Nested case-control (cohort members autopsied between 1954 and 1988 in the Life Span Study by Radiation Effects Research Cases: autopsied cases histologically confirmed as HCC; Controls: autopsied controls without liver cancer	238 (169 men and 69 women) (age not specified)	HBV infection in liver tissue Negative Positive (age not specified)	1.0 5.8 (2.7 - 12.7)	Matched for sex, city of residence, radiation dose, age at death, and year of death Adjusted for matching factors, HCV infection, and cirrhotic status	Orcein stain, anti-HBV immunohistochemical stain, and PCR were used for HBV detection.
Matsuo et al. (2003)	1995-2000	Hospital-based (Kurume University Hospital) Cases: confirmed as HCC by histological, angiographical, and/or other findings; Controls: inpatients without chronic hepatitis or cirrhosis in 2 general hospitals in Kurume	222 (177 men and 45 women) (age 40-75)	Serum HBsAg Negative Positive (age 40-75)	1.0 12.1 (3.4 - 42.5)	Matched for sex (1:4 for women and 1:1 for men), age, residence, and time of hospitalization Adjusted for sex	The relative risk and 95% CI were reestimated by one of the authors (KT), based on the Mantel-Haenszel method.
Munaka et al. (2003)	1997-1998	Hospital-based (University of Occupational and Environmental Health) Cases: HCC patients (no details described); Controls: no evidence of cancer in any organ	78 (61 men and 17 women) (age 47-84)	Serum hepatitis virus marker HBsAg(-) anti-HCV(-) HBsAg(+) anti-HCV(-) HBsAg(-) anti-HCV(+) HBsAg(+) anti-HCV(+)	1.0 889 (75.7 - 10400) 343 (72.7 - 1620) ∞	Unmatched No adjustment	The relative risks were not described in the original paper, and were estimated by one of the authors (KT).

Reference	Study period	Study subjects		Category	Relative risk (95%CI or P)	Confounding variables considered	Comments
		Type and source Definition	Number of cases				
Sakamoto et al. (2006)	2001-2004	Hospital-based (Saga Medical School and Saga Prefectural Hospital) Cases: 28% were histologically confirmed as HCC; Hospital controls (HCs): first-time visitors at the general outpatient clinic of Saga Medical School; CLD patients without HCC (CLDs); out- or inpatients at the 2 hospitals	209 (141 men and 68 women) (age 40-79)	HCs: 275 (180 men and 95 women) (age 40-79) CLDs: 381 (205 men and 176 women) (age 40-79)	Plasma hepatitis virus marker, based on HBsAg(-) anti-HCV(-) HBsAg(+) anti-HCV(-) HBsAg(-) anti-HCV(+) HBsAg(+) anti-HCV(+)	Frequency matched for sex and age (for HCs) Unmatched for CLDs Adjusted for sex, age, heavy drinking history, and smoking.	Chemiluminescent immunoassay was used for HBsAg detection. The relative risks were not described in the original paper, and were reestimated by one of the authors (KT).
				Plasma hepatitis virus marker, based on HBsAg(-) anti-HCV(-) HBsAg(+) anti-HCV(-) HBsAg(-) anti-HCV(+) HBsAg(+) anti-HCV(+)	1.0 47.5 (13.9 - 161.8) 177.5 (75.3 - 418.5) ∞		
				Plasma hepatitis virus marker, based on HBsAg(-) anti-HCV(-) HBsAg(+) anti-HCV(-) HBsAg(-) anti-HCV(+) HBsAg(+) anti-HCV(+)	1.0 1.8 (0.6 - 5.3) 0.9 (0.4 - 2.0) 2.2 (0.5 - 10.7)		

CI, confidence interval; HCC, hepatocellular carcinoma; HBsAg, hepatitis B surface antigen; anti-HCV, antibody to hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HCs, hospital controls; CLDs, patients with chronic liver disease.