

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業

C型肝炎の状況・長期予後の疫学像の解明
に関する研究

(H18－肝炎－一般－003)

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

井上 真奈美 国立がんセンターがん予防・検診研究センター

分担研究者

若井 建志 名古屋大学大学院
田中 英夫 大阪府立成人病センター
田中 恵太郎 佐賀大学医学部
廣田 良夫 大阪市立大学大学院

平成19(2007)年4月

目次

I. 総括研究報告		
C型肝炎の状況・長期予後の疫学像の解明に関する研究 井上 真奈美	—————	1
II. 分担研究報告		
1. 地域住民コホート集団における肝炎ウイルス感染者の 肝がん発生要因に関する疫学的検討 井上 真奈美	—————	9
2. 地域住民コホート集団における肝炎ウイルス感染者の 肝がん発生要因に関する疫学的検討 若井 建志	—————	13
3. 献血者集団及び病院受診者集団の肝炎ウイルス感染者に おけるウイルス感染関連疾患の発生要因に関する疫学的検討 田中 英夫	—————	17
4. 病院受診者集団の肝炎ウイルス感染者におけるウイルス 感染関連疾患の発生要因に関する疫学的検討 田中 恵太郎	—————	25
5. 病院受診者集団の肝炎ウイルス感染者におけるウイルス 感染関連疾患の発生要因に関する疫学的検討 廣田 良夫	—————	35
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	61
IV. 研究成果の刊行物・別刷	—————	63

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
総括研究報告書

C型肝炎の状況・長期予後の疫学像の解明に関する研究

主任研究者 井上真奈美 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 予防研究部 室長

研究要旨

本研究ではHCV感染者における肝がんなどの肝炎ウイルス関連疾患への進展促進・防御要因について疫学的に探索することを目的に研究を進めた。

本年度は、研究対象集団のうち、肝炎ウイルス感染マーカー情報の特定されていない集団について、解析のベースとなる肝炎ウイルス感染マーカーの測定を進めた。また、新規追跡集団として病院受診者によるC型慢性肝疾患患者コホートの設定を進めた。

肝炎ウイルス感染状況の既に特定されている集団については、順次解析を進めた。コーヒー摂取と肝がんについては、抗HCV陽性者群あるいは慢性肝疾患群において有意な負の関連を認め、HCV感染後の肝がんへの進行を抑制する可能性が示唆された。慢性肝疾患集団においては夜食摂取と肝がん発症との間に負の関連が観察された。また、いくつかの遺伝子多型と肝がんとの関連に関する疫学的検討を行い、喫煙、CYP1A2遺伝子多型と肝がんとの関連については、慢性肝疾患患者において、最近の喫煙(特に過去5年以内)が肝がんリスクを上昇させ、このリスク上昇がCYP1A2 G-2964A多型によって強く修飾されることが示された。酸化損傷である8-OHdGの除去修復に関与するhOGG1遺伝子多型と肝がんの関連について検討を行ったが、明らかな関連は見られなかった。その他のHCV関連慢性肝疾患として、肝硬変といくつかの生活習慣との関連についての検討がなされたが、コーヒー摂取との間に負の関連を認め、水分摂取量との間に負、ショ糖摂取量との間に正の関連を認めた。

さらに、地域がん登録資料を用いた肝がん年次推移の記述疫学的検討により、男女とも年齢調整罹患率は1970年代後半から増加し始め、2002年までには減少に転じていた。また、最近15年間のC型肝炎罹患率は、男女とも50・60歳代に続き70歳代でも減少に転じていたことから、治療を含めたHCV感染者に対する肝がん予防介入に大きな公衆衛生的インパクトを生み出せる時間は少なくなっていることが示唆された。

分担研究者

若井建志・名古屋大学大学院 助教授
田中英夫・大阪府立成人病センター 参事
田中恵太郎・佐賀大学医学部 教授
廣田良夫・大阪市立大学大学院 教授

A. 研究目的

わが国における肝がんの発症にはHCVの持続感染が重要な役割を果たしているが、HCV感染者における肝がんなど肝炎ウイルス関連疾患への進展促進・防御要因の疫学的解明は進んでいない。本研究は、既存大規模コホート集団、病院受診者集団等、ウ

ウイルス感染状況の確認できる幾つかの疫学集団を用いることにより、HCV感染者における肝がんや肝硬変などの前がん病変の発症促進・防御要因を、環境要因、宿主要因、ウイルス関連要因、また環境要因と宿主要因との交互作用などの側面から疫学的に探索し、HCV感染者におけるHCV関連疾患の発症予防対策に資することを目的とする。

この目的を達成するために、本年度は、研究対象集団のうち、肝炎ウイルス感染マーカー情報の特定されていない集団については解析のベースとなる肝炎ウイルス感染マーカーの測定を行った。また、新規追跡集団として病院受診者によるC型慢性肝疾患患者コホートの設定を進めた。肝炎ウイルス感染状況の既に特定されている集団については、肝がんや喫煙やコーヒー摂取、夜食と肝がんとの関連、また、CYP1A2、NAT2、hOGG1等の遺伝子多型と肝がんとの関連に関する疫学的検討を行った。その他のHCV関連慢性肝疾患として、肝硬変といくつかの生活習慣との関連について疫学的に検討した。さらに、HCV無症候性キャリアやC型慢性肝炎患者に対する生活習慣の介入に資する研究の緊急性、公衆衛生学的なインパクトの大きさを推定するため、肝がん罹患率の長期推移とHCV抗体検査が普及し始めた1990年以降のC型肝炎罹患率の推移を算出し、その特徴を把握した。

B. 研究方法

1. 大規模コホート集団における検討

(1) 多目的コホート集団における検討

厚生労働省研究班による多目的コホート研究(JPHC Study: Japan Public Health Center-based Prospective Study)は、1990-1994年に研究を開始した日本人住民を対象とした14万人規模の大規模な疫学研究集団で、現在に至るまで、がんをはじめとする生活習慣病の罹患及び全死因死亡を長期追跡

している。本研究では、1993年に研究開始したコホートII群6地域の対象者(40-69歳の日本人男女)で、ベースライン調査時生活習慣調査に回答があり、かつ血液試料の得られている男女20,923人を本研究対象者とし、コホート研究の研究手法により分析を行う。

この集団について、本年度は、肝炎ウイルス感染者を同定することを主軸に研究を進め、対象者について、HCV感染マーカー(抗HCV抗体(第2世代、第3世代)、HCV core 抗原、HCV serotype)及びHBV感染マーカー(HBs 抗原、HBe 抗原、HBV genotype)を測定した。

(2) JACC Study 集団における検討

JACC Study (the Japan Collaborative Cohort Study: 文部科学省大規模コホート研究)は、1988-1990年に実施された生活習慣等に関するベースライン調査の参加者を対象とした11万人規模の大規模な疫学研究集団で、現在に至るまで、全死因死亡(死亡小票)やがん罹患(医療機関情報及びがん登録情報)を長期追跡している。本研究では、JACC Study 対象者110,792人(40-79歳、国内45地区)のうち、ベースライン調査時に血清試料を提供した39,242人から対象者を抽出し、コホート内症例対照研究の手法により分析を行った。

本研究の対象者は、1999年末までの死亡および1997年末までの罹患情報で同定された肝がん症例131例及び性・年齢・調査地区を対応させた対照(症例1例につき2-3例、計311例)、及びこれらを除外した対象者から抽出した対照11,057人とし、全体で症例131例、対照11,368例が分析対象となった。血清中の抗HCV抗体(第3世代)を測定した。

今年度は、1)喫煙習慣、2)飲酒習慣、3)糖尿病の既往、4)コーヒー摂取の4要因について肝がんリスク(性・年齢・地域調整オッズ比)を算出し、1) 分析対象者全体で抗HCV抗体を考慮しない、2) 分析対象

者全体で抗 HCV 抗体を調整、3) 抗 HCV 抗体陽性者のみを分析対象とする、の3つの場合で比較した。

2. 病院受診者集団における検討

(1) 佐賀病院受診者集団における検討

本研究は、症例対照研究の手法で実施した。対象者は、調査時点で年齢が 40-79 歳の佐賀県居住者に限定している。症例群は、大学病院及び県立病院の入院・外来患者で 2001-2004 年に確定診断を受けた初発の肝細胞癌患者 209 名である。対照群は、1) 病院対照群 (2001-2003 年の大学病院一般外来受診者) 275 名、2) 慢性肝疾患群 (2001-2004 年の症例群と同病院患者で肝がんの合併のない者) 381 名である。さらに、コーヒー摂取関連解析については 3) 佐賀市民住民対照群 1308 名も解析の対象とした。

自記式調査票及び面接による生活習慣調査からの喫煙、飲酒、コーヒー摂取状況等の把握及び血液試料による HBs 抗原と第 2 世代抗 HCV 抗体の測定を行い、さらにバフィーコートから DNA を抽出し、cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) G-2964A 多型 (DdeI 多型) および N-acetyltransferase (NAT2) アセチル化多型 (Asp718, TaqI, および BamHI 多型)、酸化的 DNA 損傷である 8-hydroxy-2-deoxyguanine (8-OHdG) の除去修復に関与するとされる 8-oxoguanine glycosylase 1 (hOGG1) の遺伝子多型 (Ser326Cys) を決定した。

本年度は 1) 肝がん喫煙、CYP1A2 遺伝子多型、NAT2 遺伝子多型との関連、2) 肝がん hOGG1 遺伝子多型との関連、3) 肝がんコーヒー摂取との関連について、調整オッズ比により検討した。

(2) 大阪病院受診者集団における検討

前向きコホート研究手法により、肝がん及び肝疾患関連死亡に対する予測因子について検討するため、大学病院を受診した C 型慢性肝疾患患者から構成されるコホート集団を設定している。2005 年より大

学病院を受診する HCV-RNA 陽性者のうち、他の肝疾患を合併している者、既に肝細胞癌を発生した者、インターフェロン投与中の者、その他主治医が不適当とした者を除外した上で、本研究について文書による同意を得た者を対象者として登録を開始した。生活習慣情報は自記式質問票により、臨床情報は診療記録により把握し、抗酸化物質や鉄動態などのバイオマーカー及び鉄代謝関連遺伝子多型は、提供された血液試料を用いて測定している。現在、対象者登録は継続中であるが、2005-2006 年に登録された対象者 479 人のベースライン時データを用いて、横断研究手法により、HCV-RNA 陽性者におけるコーヒー摂取及び摂取栄養素と肝硬変との関連について調整オッズ比により検討した。

さらに、2000-2001 年に受診した C 型慢性肝疾患患者のうち登録日より 3 年以内に初めて肝細胞癌と診断された患者 86 人を症例群、性・年齢・初診日に対応させた 253 人を対照群として、自記式質問票及び医療記録を用いて生活習慣、病歴や臨床所見、治療歴について調査している。この集団を用いて、症例対照研究手法により、肝硬変の栄養状態を改善させることが示唆されている夜食摂取と肝がんとの関連について調整オッズ比により検討した。

3. 地域がん登録資料を用いた記述疫学的検討

大阪府がん登録資料から、1966-2002 年の肝がん (ICD-10: C22) の性別、5 歳年齢階級別罹患数、および各年の性別、5 歳年齢階級別大阪府人口をもとに、1966-2001 年における肝癌罹患数、年齢調整罹患率および年齢階級別罹患率を男女別に算出した。また、大阪府下の 12 医療機関で 1990-2006 年に治療を受けた肝細胞癌患者について、性別、年齢階級別、診断年別の HCV 抗体陽性割合を算出した。これに、大阪府がん登録資料から得た、対応する性、年齢階級および暦年の肝癌罹患率を乗じ、HCV の

持続感染に起因する肝細胞癌の罹患率を推計した。

(倫理面での配慮)

既存資料の利用を含む全ての研究計画について当該倫理指針に基づく倫理審査委員会の承認を受けている。新たに実施している研究については書面によるインフォームド・コンセントを取得した上で研究を実施している。データは全て匿名化し、集団として集計解析している。

C. 研究成果・進捗

1. 大規模コホート集団における検討

(1) 多目的コホート集団における検討

本研究の対象となるコホートⅡ群 6 地域のうち、4 地域について肝炎ウイルス感染マーカーの測定を終了した。4 地域の測定対象者 17,725 名の平均年齢は 57 歳である。抗 HCV 抗体陽性率は 4.9%、HBs 抗原陽性率は 3.0%であった。測定対象者について現在までに確認している肝がん新発生数は、91 名であった。現在、残りの 2 地域(約 4,100 検体)について、肝炎ウイルス感染マーカーを測定中である。現在測定中の 2 地域を合わせると、肝がん新発生数は 110 名に達する見込みである。

(2) JACC Study 集団における検討

抗 HCV 抗体陽性率は、症例群では 59.7%、対照群では 8.3%であった。抗 HCV 抗体陽性者(症例 77 例、対照 938 例)において、現在喫煙は有意に高いオッズ比(2.46、95%信頼区間 1.09-5.55)を認めた。一方、コーヒー摂取は肝がんリスクと負に関連しており、ほとんど毎日飲用した者のほとんど飲まなかった者に対するオッズ比は 0.16(95%信頼区間 0.07-0.38, trend $p < 0.0001$)であり、強い負の関連が認められた。

2. 病院受診者集団における検討

(1) 佐賀病院受診者集団における検討

1) 肝がんと喫煙、CYP1A2 遺伝子多型、NAT2 遺伝子多型との関連

喫煙と肝がんの関連については、肝がん群と慢性肝疾患群との比較で、現在喫煙者に統計学的に有意なリスク上昇が見られ(オッズ比 2.5)、特に最近(過去 5 年間)の喫煙量との間に強い関連が観察された(オッズ比 3.6)。さらにこの関連を CYP1A2 遺伝子多型および NAT2 遺伝子多型との交互作用の点から検討した場合、現在喫煙単独ではオッズ比 1.2、CYP1A2 遺伝子多型単独(M/M+W/M 型に対する W/W 型のリスク)ではオッズ比 0.9 と上昇が見られないが、両者が加わるとオッズ比 4.5 に上昇し、最近の喫煙になればなる程交互作用が明瞭になる傾向が観察された。その他の組合せでは交互作用は明らかでなかった。

2) 肝がんと hOGG1 遺伝子多型との関連

肝がん群と病院対照群との比較、肝がん群と慢性肝疾患群との比較どちらにおいても、肝がんと hOGG1 遺伝子多型との関連は検出されなかった。また、飲酒・喫煙習慣と hOGG1 遺伝子型との間に有意な交互作用も検出されなかった。

3) 肝がんとコーヒー摂取との関連

最近 1-2 年のコーヒー摂取では、どの対照群と比較しても有意な低下が見られた。10 年前のコーヒー摂取についても、住民対照群および慢性肝疾患群との比較においてオッズ比が低下する傾向にあった。

(2) 大阪病院受診者集団における検討

1) C 型慢性肝疾患患者コホート登録状況

2005 年 8 月から 2007 年 2 月までに、本研究の対象者候補 666 人のうち、509 人(76%)から生活習慣・生活環境要因に関する情報および臨床情報を収集した。このうち 360 人から保存用血清を採取し、さらに 226 人については遺伝子解析研究用の試料を採取

した。来年度にはさらに登録を進め、対象者数を拡大する。

2) コーヒー摂取と肝硬変の関連

毎日1杯以上のドリップコーヒー摂取で肝硬変オッズ比の低下を認めた(オッズ比 0.51; 95%信頼区間 0.26-0.95)、量反応関係も有意であった(Trend P=0.017)。

3) 摂取栄養素と肝硬変との関連

水分摂取量が多いほどオッズ比は低下し(1026g以上におけるオッズ比 0.58)、ショ糖摂取量が多いほどオッズ比は上昇していた(149.8g以上におけるオッズ比 1.71)。抗酸化物質に関しては、ビタミンCの摂取量が多いほどオッズ比は高値を示した(73.21mg以上でオッズ比 1.60)。他の抗酸化物質と肝硬変発生との関連は明らかではなかった。

4) 夜食摂取と肝がんとの関連

夜食摂取による有意なオッズ比の低下を認めた(オッズ比 0.08; 95%信頼区間 0.01-0.48、Trend P=0.032)。この関連は、栄養不良(albumin level < 4.0g/dl)を呈した患者の方が顕著であった。

3. 地域がん登録資料を用いた記述疫学的検討

肝がんの年次推移を年齢調整罹患率で見ると、男女とも1970年代後半から増加し始め、2002年までには減少に転じた。年齢階級別罹患率では、変化のピークがより顕著に認められ、50歳代では男1988-89年、女1990-91年、60歳代では男1992-93年、女1996-97年、70歳代では男女とも2000年-01年にピークを向かえていた。肝細胞癌患者におけるHCV抗体陽性割合と肝癌罹患率から算出したC型肝炎罹患率の年次推移を見ると、1990年以後の急激な減少が男女とも、より明瞭に見られた。

D. 考察

本年度はまず、本研究の対象となる集団のうち、

肝炎ウイルス感染マーカー情報の特定されていない集団については、解析のベースとなる肝炎ウイルス感染マーカーの測定を行った。多目的コホート集団については、本年度には対象となるコホート2群6地域のうち4地域における肝炎ウイルス感染マーカーを測定した。現時点では肝炎ウイルス感染者がHCV、HBV合わせ約1200人である。これに現在測定中の2地域分の肝炎ウイルス感染マーカー陽性者を追加することにより、ウイルス感染者サブコホートの人数及びサブコホート内からの肝がん発生数を増やして、リスク検出のパワーを増大させた上で、生活習慣要因などの肝がん進展に関連する要因について解析を行う予定である。JACC Study 集団では、現在までに特定しているコホート内の症例群と対照群についての肝炎ウイルス感染マーカーの測定を終了したが、現在追跡期間を延長して、新たに同定された肝がん症例について肝炎ウイルス感染マーカーを測定中である。これにより分析対象者数を増加させ、肝がん発生の関連要因を再検討する予定である。

さらに、病院受診者集団については、新規追跡集団としてC型慢性肝疾患患者コホートを設定中である。病院受診者を対象としているため、臨床情報や遺伝子多型など、地域住民を対象とした研究デザインでは一般的に入手困難な情報を収集できるという利点がある。但し、大学病院受診者を対照とした研究対象者登録については、登録者数の大幅な増加は見込めないことより、次年度は他施設を加えることによる登録者数増加を図る予定である。C型肝炎からの肝細胞癌発生リスクは年間で1-4%といわれているため、予後の検討にあたっては少なくとも5年間の追跡が必要と考えられる。

肝炎ウイルス感染状況の既に特定されている集団については、順次解析を進めた。近年疫学研究や動物実験などから予防的関連の示唆されているコーヒー摂取と肝がんとの関連については、2つの集団

において分析が行われた。JACC Study 集団を用いたコホート内症例対照研究では、抗 HCV 抗体陽性者に限定した分析でコーヒー摂取と肝がんリスクとの間により強い負の関連を認めたが、陰性者では明らかな関連がみられなかったことから、コーヒー摂取は HCV 感染後の慢性肝炎から肝硬変、肝がんへの一連の進行を抑制する作用を有する可能性が示唆された。また、佐賀病院受診者集団を用いた症例対照研究は、3 つの対照群(住民対照群、病院対照群、慢性肝疾患群)を調査して症例群と比較を行った点が特徴的であるが、ここでも慢性肝疾患群との比較に基づくオッズ比は、最近 1-2 年あるいは 10 年前のコーヒー摂取についても低下しており、慢性肝疾患に罹患後についても予防的関連が示唆されている。これらの研究の問題点としては、肝がん先立つ慢性肝疾患のためにコーヒー摂取が減少した可能性があることであり、コーヒー摂取が HCV 感染者の肝がん予防に真に有効であるか否かの検証には、最終的には介入研究が必要であると考えられる。

その他の生活習慣要因としては、JACC Study 集団の検討から、喫煙は抗 HCV 抗体陽性者に限定した分析においても、有意に高い肝がんリスクを示していたことから、禁煙が C 型肝炎ウイルス感染者の肝がん予防に有効である可能性が示唆された。また大阪病院受診者集団による夜食摂取と肝がんとの関連に関する横断解析では、夜食による肝がんリスク低下が観察されたが、これは先行の無作為化比較対照試験や実験研究の報告と矛盾しない。このメカニズムとしては、夜食が栄養不良状態・夜間の飢餓状態によるストレスを軽減させ、肝疾患の進展を抑制し、その結果として肝がん発症を低下させるのではないかと考えられる。

さらに本年度には、佐賀病院受診者集団を用いて、いくつかの遺伝子多型と肝がんとの関連に関する疫学的検討を行った。今回の結果では CYP1A2

G-2964A 多型が喫煙との関連を強く修飾しており、肝発癌における喫煙の関与について生物学的蓋然性を与えるものとする。また、近年、酸化ストレスが肝発癌において重要な役割を果たしているとする多くの報告がある。hOGG1 遺伝子多型と肝がんの関連については十分な生物学的蓋然性があるものと考えて検討を行ったが、本研究ではその関連性を見出せなかった。同様の研究による検証が必要である。

その他の肝炎ウイルス関連の慢性肝疾患としては、大阪病院受診者集団のベースラインデータを用いていくつかの生活習慣と肝硬変との関連についての検討がなされたが、本研究は横断調査であり、因果関係を言及するには限界がある。今回検討した要因については、過去に報告のないものもあり、さらなる研究結果の蓄積が必要であろう。

最後に、大阪府の地域がん登録資料を用いた記述疫学的検討では、今回確認された年齢別の肝がん罹患率の年次推移は、1925-34 年生まれに HCV 保有率のピークがあり、その出生コホート効果が肝がん罹患率に影響するという先行研究からの推測と一致する。また、最近 15 年間の C 型肝炎の罹患率は、男女とも 50 歳代と 60 歳代では急激に減少しており、さらに 70 歳代でも減少に転じたことがわかった。インターフェロン療法などの有効な C 型肝炎に対する治療が普及する以前の 1980 年代から罹患パターンの変化が 50 歳代から見られていたことから、C 型肝炎罹患率の減少の多くは、肝炎治療によるものと言うよりは、多くの HCV 持続感染者が加齢により既に発がんしてしまったか、発がん年齢を過ぎたか、あるいは死亡したことによるものと説明できる。この出生コホート効果は今後も確実に持続するため、日本の C 型肝炎罹患数は、引き続き減少傾向をたどる。以上のことから肝炎治療を含めた HCV 感染者に対する肝がん予防のための介入に大きな公衆衛生的インパクトを生み出せる時間は残り少なくなっており、

無自覚の HCV 持続感染者のスクリーニングによる発見と適切な治療介入の強化、および発がん予防のための介入研究の推進が急務であることが確認された。

E. 結論

HCV 感染者における肝がんなどの肝炎ウイルス関連疾患への進展促進・防御要因について疫学的に探索することを目的に研究を進めた。本年度は、本研究の対象となる集団のうち、肝炎ウイルス感染マーカー情報の特定されていない集団について、解析のベースとなる肝炎ウイルス感染マーカーの測定を進めた。また、新規追跡集団として病院受診者による C 型慢性肝疾患患者コホートの設定を進めた。

肝炎ウイルス感染状況の既に特定されている集団については、順次解析を進めた。コーヒー摂取と肝がんについては、2 つの集団において分析が行われ、2 研究により抗 HCV 陽性者群あるいは慢性肝疾患群において有意な負の関連を認め、HCV 感染後の肝がんへの進行を抑制する可能性が示唆された。慢性肝疾患集団においては夜食摂取と肝がん発症との間に負の関連が観察された。また、いくつかの遺伝子多型と肝がんとの関連に関する疫学的検討を行い、喫煙、CYP1A2 遺伝子多型と肝がんとの関連については、慢性肝疾患患者において、最近の喫煙(特に過去5年以内)が肝がんリスクを上昇させ、このリスク上昇が CYP1A2 G-2964A 多型によって強く修飾されることが示された。酸化 DNA 損傷である 8-OHdG の除去修復に関与する hOGG1 遺伝子多型と肝がんの関連について検討を行ったが、明らかな関連は見られなかった。

その他の HCV 関連慢性肝疾患として、肝硬変といくつかの生活習慣との関連についての検討がなされたが、コーヒー摂取との間に負の関連を認めた他、水分摂取量との間に負、ショ糖摂取量との間に正の

関連を認めた。

さらに、地域がん登録資料を用いた肝がん年次推移の記述疫学的検討により、男女とも年齢調整罹患率は 1970 年代後半から増加し始め、2002 年までには減少に転じていた。また、最近 15 年間の C 型肝炎ウイルス罹患率は、男女とも 50・60 歳代に続き 70 歳代でも減少に転じていたことから、治療を含めた HCV 感染者に対する肝がん予防介入に大きな公衆衛生的インパクトを生み出せる時間は少なくなっており、無自覚の HCV 持続感染者のスクリーニングによる発見と適切な治療介入の強化、および発がん予防のための介入研究の推進が急務であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Arch Intern Med. 2006; 166: 1871-7.
2. Khan M, Mori M, Fujino Y, Shibata A, Sakauchi F, Washio M, Tamakoshi A for the Japan Collaborative Cohort Study Group (Wakai K et al.). Site-specific cancer risk due to diabetes mellitus history: evidence from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. Asian Pac J Cancer Prev 2006; 7: 253-259.
3. Tanaka H, Uera F, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A. Distinctive change in male liver cancer incidence rate between the 1970s and 1990s in Japan: comparison with Japanese-Americans and US whites. JJCO. 2007 (in press).

4. Sasaki Y, Yamada T, Tanaka H, Ohigashi H, Eguchi H, Yano M, Ishikawa O, Imaoka S. Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 244. 771-80, 2006.
 5. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H; for the NIPPON DATA80 research group. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis.* 190. 216-23, 2007.
 6. 田中英夫. アルコール摂取と消化器癌. *日本アルコール・薬物医学会雑誌.* 41. 198-9, 2006.
 7. Sakamoto T, Tanaka K, et al. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *J Epidemiol* 2006; 16: 233-9
 8. 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
 9. 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).
 10. Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, Takeda T, Kawada N, Seki S, Nishiguchi S, Shiomi S, Hirota Y. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. *Hepatology Research* 2006; 36: 201-208.
 - concentration and incidence of hepatocellular carcinoma: prospective cohort study. UICC. Washington D.C, 2006.
 2. 田中英夫, 津熊秀明, 井岡亜希子, 大島明. 日本の男性肝癌罹患率の特異な年次変化—日系米国人, 米国白人との比較—. 第 65 回日本癌学会総会, 横浜, 2006.
 3. 田中英夫. アルコール摂取と消化器癌. 第 41 回日本アルコール・薬物医学会総会. 京都. 2006.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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
該当せず

学会発表

1. Tanaka H. Normal serum aminotransferase

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
分担研究報告書

地域住民コホート集団における肝炎ウイルス感染者の肝がん発生要因
に関する疫学的検討

分担研究者 井上真奈美 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 予防研究部 室長

研究要旨

大規模日本人研究集団(厚生労働省研究班による多目的コホート研究)を用いて、1)肝炎ウイルス感染状況を把握し、2)肝炎ウイルス感染による肝がん発症リスクを前向き研究手法により検討し、さらに3)肝炎ウイルス感染者における食事や生活習慣などの肝がん発症促進・防御要因を疫学的に探索することを目的に研究を進めている。本年度は、上記目的を遂行するためのもとなる、研究集団のウイルス感染マーカーの測定を進めた。対象としたのは多目的コホート研究のうち1993年より開始したコホートII群6地域である。今年度は、そのうち4地域17,725名(男6,119名、女11,606名、平均年齢は57歳)について肝炎ウイルス感染マーカーの測定を終了した。現時点での抗HCV抗体陽性率は4.9%、HBs抗原陽性率は3.0%であった。また、現在までに確認している肝がん新発生数は、91名であった。現在、残りの2地域(約4,100検体)について、肝炎ウイルス感染マーカーを測定中である。本研究全対象者におけるウイルス感染マーカーの測定終了後、肝炎ウイルス感染の有無やウイルス genotype、及び肝炎ウイルス感染と肝機能指標との組み合わせによる肝がん発生リスク、肝炎ウイルス感染者における生活習慣要因による肝がん発生リスクについて解析を進める予定である。

研究協力者

津金昌一郎・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 部長

石黒成治・国立がんセンター中央病院 がん専門修練医

溝上雅史・名古屋市立大学大学院医学研究科 教授

田中靖人・名古屋市立大学大学院医学研究科 助教授

わが国では、原発性肝がんの90%はC型肝炎ウイルス(HCV)及びB型肝炎ウイルス(HBV)が原因で発症しており、これらの肝炎ウイルスの感染を防ぐことが、現在、肝がんの最も重要な予防法である。近年、肝炎ウイルス感染に対する予防対策が進んできたが、一度ウイルス感染者となってしまった場合、どのような生活習慣などの環境要因が、その後の肝がんへの進展を促進あるいは防御するかについては、いまだ説明が進んでおらず、インターフェロン投与など、肝がん進展に対する治療的予防がおこなわれているにすぎない。そこで、十数年にわたり長期追跡している大

A. 研究目的

規模な一般日本人研究集団(厚生労働省研究班による多目的コホート研究:JPHC 研究)を用いて、1)肝炎ウイルス感染状況を把握し、2)肝炎ウイルス感染による肝がん発症リスクを前向き研究手法により検討する。さらに3)肝炎ウイルス感染者における食事や生活習慣などの肝がん発症促進・防御要因を疫学的に探索し、わが国における肝炎ウイルス感染者の肝がん発症予防対策に資することを目的とする。本年度は、上記目的を遂行するためのもととなる、JPHC 研究集団のウイルス感染マーカーを測定することを主軸に研究を進めた。

B. 研究方法

1. 対象

厚生労働省研究班による多目的コホート研究は、日本の一般地域住民を対象とした 14 万人規模の大規模な疫学研究集団である。1990 年及び 1993 年より全国 11 の保健所管轄地域において研究を開始し、ベースライン時及び 5 年後、10 年後に生活習慣調査などを実施し、現在に至るまで、がんをはじめとする生活習慣病の罹患及び全死因死亡を長期追跡している。また、この対象者の約 30%からはベースライン調査時に地域健診の機会を利用した血液試料や健診結果の提供を受けている。

本研究では、1993 年に研究開始したコホート II 群地域(年齢構成の異なる 1 地区を除く)について、研究開始時に在住する 40-69 歳までの日本人で、ベースライン調査時、生活習慣に関する調査票に回答があり、かつ血液試料の得られている男女 20,923 人を本研究対象者とした(対象者数全体の 32%、アンケート回答者の 37%)。

2. 方法

2-1. 肝炎ウイルス感染マーカーの測定

本研究対象者の血液試料を用いて、下記の HCV

及び HBV の感染マーカーを測定する。

HCV 感染マーカー

1) 抗 HCV 抗体(第 2 世代抗体、ゼラチン粒子凝集反応(PA)法、富士レビオ):全員

2) HCV core 抗原(化学発光酵素免疫測定法 CLEIA、富士レビオ測定装置):1)の陽性者

3) HCV genotype ウイルス群(酵素免疫測定法、シスメックス測定装置):1)の陽性者

HBV 感染マーカー

1) HBs 抗原(逆受身赤血球凝集反応(R-PHA)法):全員

2) HBe 抗原、HBV 遺伝子型(EIA 法):1)の陽性者

2-2. 生活習慣要因の把握

生活習慣要因は、ベースライン時に実施した質問票より把握する。

2-3. 肝機能指標

ベースライン時の健康診査結果により 血清 AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP 値を把握する。

2-4. 新発生肝がんの把握

研究開始後、対象者に診断された肝がんは、多目的コホート研究におけるがん登録システム情報から把握する。これは、それぞれ情報利用の許可を得た上で、地域の協力医療機関や地域がん登録、人口動態統計による死因情報などから総合的に把握しているものである。肝がんは原発性肝細胞癌に限定し、胆管細胞癌は本研究における新発生肝がんから除外する。

2-5. その他の追跡情報の把握

対象者の住所異動及び生存死亡については住民票照会により把握した情報を用いる。

3. 分析

肝がん罹患、行方不明を含む対象地域外市区町村への転出、死亡のいずれかが確認された者につ

いてはそのうち最も早いイベントの起こった日を追跡終了日とし、何もイベントの確認されなかった者については 2005 年末日を追跡終了日とする。

3-1. 肝炎ウイルス感染の有無による肝がん発生リスクの算出

本研究対象者全員について把握したベースライン時の対象者の肝炎ウイルス感染マーカーの有無、ウイルスの遺伝子型による肝がん発生リスクを算出する。

3-2. 肝炎ウイルス感染と肝機能指標との組み合わせによる肝がん発生リスクの算出

肝炎ウイルス感染と血清 AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP 値との組み合わせによる肝がん発生リスクを算出する。

3-3. 肝炎ウイルス感染者における生活習慣要因による肝がん発生リスクの算出

対象者のうち、HCV または HBV 感染者における、ベースライン時の喫煙、飲酒、お茶、コーヒー、野菜果物、ビタミン C 等の摂取状況及び糖尿病既往歴の状況によるその後の肝がん発生リスクを求める。

(倫理面での配慮)

本研究計画については、国立がんセンター倫理審査委員会において承認を得ている(承認番号 13-2、16-59)。データは全て匿名化して解析する。

C. 研究成果・進捗

本研究の対象となるコホート II 群 6 地域のうち、4 地域について肝炎ウイルス感染マーカーの測定を完了した。4 地域の測定対象者 17,725 名(男 6,119 名、女 11,606 名)の平均年齢は 57 歳である。抗 HCV 抗体陽性率は 4.9%、HBs 抗原陽性率は 3.0%であった。HCV 陽性率は年齢群の高い方が高かった。一方、HBV 陽性率は男性では若年層で高く、女性では年齢層による差はみられなかった。測定対象者について現在までに確認している肝がん新発生数は、91 名(男 59 名、女 32 名)であった。現在、残りの 2 地域(約 4,100 検体)について、肝炎ウイルス感染マーカーを測定中である。本研究全対象者におけるウイルス感染マーカーの測定終了後、前述の通り、肝

表1 対象者の特性(対象 6 地域のうち測定完了分 4 地域)

	男女計		男		女			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
対象数	17,725	(100.0)	6,119	(34.5)	11,606	(65.5)		
平均年齢(±SD)	57.0±8.3		57.7±8.3		56.6±8.3			
年代	40-49 歳	3,925 (20.2)	1,235 (23.2)	2,690 (22.1)	50-59 歳	5,589 (28.6)	1,751 (33.1)	3,838 (31.5)
	60-69 歳	8,211 (51.2)	3,133 (43.8)	5,078 (46.3)				
HCV 陽性率(%)		867 4.9	365 6.0	502 4.3				
	40-49 歳	108 2.8	36 2.9	72 2.7				
	50-59 歳	237 4.2	88 5.0	149 3.9				
	60-69 歳	522 6.4	241 7.7	281 5.5				
HBV 陽性率(%)		526 3.0	233 3.8	293 2.5				
	40-49 歳	148 3.8	79 6.4	69 2.6				
	50-59 歳	172 3.1	72 4.1	100 2.6				
	60-69 歳	206 2.5	82 2.6	124 2.4				
肝がん新発生数	91		59		32			

炎ウイルス感染の有無やウイルス genotype、及び肝炎ウイルス感染と肝機能指標との組み合わせによる肝がん発生リスク、肝炎ウイルス感染者における生活習慣要因による肝がん発生リスクについて解析を進める予定である。

D. 考察

本年度には対象となるコホート 2 群 6 地域のうち 4 地域におけるウイルス感染マーカーを測定した。現時点ではウイルス感染者が HCV、HBV 合わせ約 1200 人である。これに現在測定中の 2 地域分の肝炎ウイルス感染マーカー陽性者を追加することにより、ウイルス感染者サブコホートの人数及びサブコホート内からの肝がん発生数を増やして、リスク検出のパワーを増大させた上で、生活習慣要因などの肝がん進展に関連する要因について解析を行う予定である。

E. 結論

多目的コホート研究集団を用いて、肝炎ウイルス感染者の肝がん発生要因について検討するため、コホート 2 群 6 地域について肝炎ウイルス感染マーカー

の測定を進め、4 地域について測定を終了した。現時点での抗 HCV 抗体陽性率は 4.9%、HBs 抗原陽性率は 3.0%であった。また、現在までに確認している肝がん新発生数は、91 名であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Arch Intern Med. 2006; 166: 1871-7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
分担研究報告書

地域住民コホート集団における C 型肝炎ウイルス感染者の
肝臓がん発生関連要因の検討

分担研究者 若井 建志 名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学／医学推計・判断学

研究要旨 地域住民コホート集団中の C 型肝炎ウイルス感染者において、コホート内症例対照研究により、肝臓がん発生の関連要因を検討した。C 型肝炎ウイルス感染者(症例 77 例、対照 938 例)において、現在喫煙は肝臓がんの危険因子であった(非喫煙者に対するオッズ比 2.46、95%信頼区間 1.09-5.55)。一方、コーヒー飲用は肝臓がんリスクと負に関連しており、ほとんど毎日飲用した者のほとんど飲まなかった者に対するオッズ比は 0.16(95%信頼区間 0.07-0.38)であった。

研究協力者

黒沢 洋一 鳥取大学医学部医学科健康政策医学
教授

小谷 和彦 鳥取大学医学部医学科健康政策医学
助手

柴田 彰 久留米大学医学部公衆衛生学助教授

玉腰 暁子 国立長寿医療センター治験管理室
室長

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス感染者においては肝臓がん発生が主要な合併症の 1 つであり、その予防対策が求められる。しかし、ウイルス感染者に限定した肝臓がん発生の危険因子については十分な情報が得られていない。そこで本研究では、地域住民コホート集団中の C 型肝炎ウイルス感染者において、コホート内症例対照研究により、肝臓がん発生の関連要因を検討した。

B. 研究方法

今回の研究対象者は、JACC Study (the Japan Collaborative Cohort Study) の 40-79 歳の参加者である。1988 年から 1990 年にかけて実施されたベースライン調査の参加者、45 地区 110,792 人のうち、ベースライン調査時に研究用の血清試料を提供した

39,242 人(38 地区)から対象者を選んだ。血清は分析まで -80℃ にて凍結保存した。喫煙・飲酒習慣、既往歴、食習慣などの情報は自記式質問票により収集した。

血清試料を採取した 38 地区の全てにおいて、住民基本台帳の閲覧により死亡者・調査地区からの転出者を調査し、死亡小票の閲覧により肝臓がんによる死亡者を同定した。また 23 地区については、地域がん登録との照合、主要病院での医療記録の閲覧により、肝臓がん発生を把握した。転出者および肝臓がん以外の死因による死亡者は、転出・死亡の時点で追跡調査打ち切りとした。

コホート内症例対照研究の対象者は、次の 2 つの方法で選択した。まず第 1 に 1999 年末までの死亡および 1997 年末までの罹患情報で同定された、肝臓がん症例 131 例および性・年齢(可能な限り症例に近い年齢とした)・調査地区を対応させた対照(症例 1 例につき 2-3 例、計 311 例)を選択した。第 2 に C 型肝炎ウイルス感染者における肝臓がん発生の関連要因を検討するためには、多数の C 型肝炎ウイルス感染者を対象に含める必要があることから、上記肝臓がん症例・対照を除外した残りの対象者から抽出した 11,057 人を対照に加えた。今回は、2 つのいずれかの方法で選択された症例 131 例、対照 11,368 例を分析対象者とし、血清中の抗 C 型肝炎ウイルス抗体(第 3 世代、以下「HCV Ab」)を測定した。分析

表1 分析対象者の性年齢分布(分析対象者全体、およびHCV Ab陽性者)

年齢	分析対象者全体								HCV Ab陽性者のみ							
	男				女				男				女			
	症例		対照		症例		対照		症例		対照		症例		対照	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
40-49	2	2.6	779	16.4	3	5.7	1,179	17.8	1	2.0	29	8.5	0	0.0	59	9.9
50-59	20	25.6	1,413	29.7	12	22.6	2,115	32.0	15	30.6	109	31.8	4	14.3	200	33.6
60-69	39	50.0	2,136	44.9	27	50.9	2,390	36.2	23	46.9	176	51.3	18	64.3	250	42.0
70-79	17	21.8	434	9.1	11	20.8	922	14.0	10	20.4	29	8.5	6	21.4	86	14.5
合計	78	100.0	4,762	100.0	53	100.0	6,606	100.0	49	100.0	343	100.0	28	100.0	595	100.0

表2 要因別肝臓がんオッズ比(分析対象者全体、およびHCV Ab陽性者のみでの分析結果) ^{a)}

	分析対象者全体				HCV Ab陽性者のみ		
	症例	対照	HCV Abを考慮しない場合 オッズ比(95% CI)	HCV Abを調整した場合 オッズ比(95% CI)	症例	対照	オッズ比(95% CI)
喫煙習慣							
非喫煙者	47	6,930	1.00	1.00	23	589	1.00
禁煙者	21	1,225	1.96 (1.01 - 3.79)	1.77 (0.89 - 3.55)	10	101	1.08 (0.40 - 2.93)
現在喫煙者	53	2,701	2.94 (1.68 - 5.16)	2.65 (1.46 - 4.80)	36	213	2.46 (1.09 - 5.55)
飲酒習慣(飲酒量は日本酒換算)							
非飲酒者	51	5,958	1.00	1.00	27	542	1.00
禁酒者	22	305	4.97 (2.89 - 8.55)	3.71 (2.06 - 6.67)	16	38	3.93 (1.83 - 8.40)
現在飲酒者 2合/日未満	20	2,485	0.61 (0.36 - 1.04)	0.59 (0.34 - 1.01)	14	200	0.71 (0.35 - 1.44)
現在飲酒者 2合/日以上	14	1,137	0.87 (0.46 - 1.64)	1.03 (0.54 - 1.99)	7	58	0.97 (0.38 - 2.48)
			trend p = 0.66 ^{b)}	trend p = 0.90 ^{b)}			trend p = 0.96 ^{b)}
糖尿病既往							
なし	99	10,195	1.00	1.00	55	843	1.00
あり	15	416	2.79 (1.58 - 4.92)	2.53 (1.38 - 4.65)	9	39	1.95 (0.82 - 4.64)
コーヒー飲用							
ほとんど飲まない	51	3,285	1.00	1.00	33	302	1.00
月に1杯-週に4杯	44	4,075	0.72 (0.48 - 1.09)	0.67 (0.43 - 1.03)	30	345	0.67 (0.38 - 1.18)
ほとんど毎日	27	3,584	0.31 (0.17 - 0.57)	0.31 (0.17 - 0.58)	7	247	0.16 (0.07 - 0.38)
			trend p = 0.0002	trend p = 0.0002			trend p < 0.0001

a) 性・年齢・地域をunconditional logistic modelにより調整。

b) 非飲酒者および現在飲酒者におけるtrend p。

対象者の性年齢分布を表1に示す。HCV Ab 陽性の症例は 77 例、対照は 938 例であった。

統計学的解析では比較のため、1) 分析対象者全体で HCV Ab を考慮しない、2) 分析対象者全体で HCV Ab を調整、3) HCV Ab 陽性者のみを分析対象とする、の3つの場合について、unconditional logistic model を用い、肝臓がんリスクの指標として、性・年齢・地域を調整したオッズ比を算出した。今回検討した要因は、1) 喫煙習慣、2) 飲酒習慣、3) 糖尿病の既往、4) コーヒー飲用、の4要因である。傾向性の検定は、3 カテゴリーを 0, 1, 2 とスコア化した変数をモデルに含めて行い、その変数に対応する p 値を trend p として示した。

(倫理面での配慮)

ほとんどの調査地区では対象者から個別にインフォームドコンセントを取得した。いくつかの地区については、研究目的とデータの秘密保持を地区の代表者に説明した上で、集団単位でインフォームドコンセントを得た。本研究については、久留米大学医学部倫理委員会ならびに鳥取大学医学部倫理委員会(保存血清の追加測定について)の承認を得た。

C. 研究結果

HCV Ab 陽性率は、症例では 59.7%(77/129)、対照では 8.3%(938/11,333)で、HCV Ab 陽性の肝臓がんオッズ比(性・年齢・地域を調整)は 15.2(95%信頼

区間[CI]10.6–22.0)であった。HCV Ab の測定が不可能であった症例2例、対照35例については、HCV Ab を考慮した分析では除外することとした。

分析対象者全体で HCV Ab を考慮しない、分析対象者全体で HCV Ab を調整、HCV Ab 陽性者のみを分析対象とするの3つの場合で、要因別肝臓がんオッズ比を比較すると(表2)、喫煙習慣については、HCV Ab を考慮しない場合に認められた禁煙者における有意なリスク上昇は、HCV Ab を調整、または HCV Ab 陽性者に限定した分析ではみられなかった。これに対し、現在喫煙は HCV Ab 陽性者のみの分析においても有意に高いオッズ比(2.46、95% CI 1.09–5.55)を認めた。飲酒習慣については、HCV Ab を考慮しない、HCV Ab を調整、HCV Ab 陽性者のみで分析のいずれの場合においても、禁酒者で有意なリスク上昇が観察された。糖尿病の既往については、分析対象者全体では HCV Ab の調整の有無にかかわらず、有意に高いオッズ比がみられたが、HCV Ab 陽性者のみの分析ではオッズ比は1より大きいものの統計学的に有意ではなかった(1.95、95% CI 0.82–4.64)。

コーヒーを毎日飲用していた者では、ほとんど飲まなかった者と比較し、HCV Ab を考慮しない、HCV Ab を調整、HCV Ab 陽性者のみを分析、いずれの分析方法においても有意に低い肝臓がんオッズ比を示した。とくに HCV Ab 陽性者に限定した分析では、毎日飲用者のオッズ比が 0.16(95% CI 0.07–0.38)、trend p は < 0.0001 であり、分析対象者全体での分析より強い負の関連が認められた。

D. 考察

現在喫煙は HCV Ab 陽性者に限定した分析においても、有意に高い肝臓がんリスクを示した。したがって、禁煙が C 型肝炎ウイルス感染者の肝臓がん予防に有効である可能性が示唆される。一方、糖尿病については、HCV Ab 陽性者でもオッズ比は1より大きいものの有意ではなく、より大規模な集団における検討が必要と思われる。

コーヒー飲用については、HCV Ab 陰性者も含めた分析よりも、HCV Ab 陽性者に限定した分析の方が、肝臓がんリスクとの間により強い負の関連を認めた。一方、HCV Ab 陰性者では、「ほとんど飲まない」に対する「月に1杯-週に4杯」、「ほとんど毎日」のオ

ッズ比がそれぞれ 0.61(95% CI 0.29–1.28)、0.87(0.43–1.74)(trend p = 0.67)で、コーヒー飲用と肝臓がんリスクとの間には明らかな関係がみられなかった。このことから、コーヒー飲用は C 型肝炎ウイルス感染→慢性肝炎→肝硬変→肝臓がん、の一連の進行を抑制する作用を有する可能性が考えられる。その一方で、ウイルス感染による慢性肝疾患の進行とともに、コーヒーに対する嗜好が変化して摂取量が減少する可能性や、医師からコーヒー飲用を控えるよう指導されている可能性も否定できず、コーヒー摂取が C 型肝炎ウイルス感染者の肝臓がん予防に真に有効であるか否かは、最終的には介入研究による検証が必要と考えられる。

現在、追跡期間を延長して新たに同定された肝臓がん症例について肝炎ウイルスマーカーを測定中であり、分析対象者数をさらに増加させた上で、C 型肝炎ウイルス感染者における肝臓がん発生の関連要因を再検討する予定である。

E. 結論

C 型肝炎ウイルス感染者において、現在喫煙は肝臓がんの危険因子であった。一方、コーヒー飲用は肝臓がんリスクと負に関連していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Khan M, Mori M, Fujino Y, Shibata A, Sakauchi F, Washio M, Tamakoshi A for the Japan Collaborative Cohort Study Group. Site-specific cancer risk due to diabetes mellitus history: evidence from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7: 253-259.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
分担研究報告書

日本人の C 型肝炎ウイルスに起因する肝癌罹患率の急激な変化

分担研究者 田中英夫

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター 調査部 課長

研究要旨

1966 年～2002 年の大阪府における肝癌罹患率の年次推移を算出し、その特徴を検討した。年齢調整罹患率で見ると、男女とも 1970 年代後半から増加し始め、2002 年までには減少に転じた。年齢階級別罹患率では、変化のピークがより顕著に認められ、50 歳代では男 1988～89 年、女 1990～91 年、60 歳代では男 1992～93 年、女 1996～97 年、70 歳代では男女とも 2000 年～01 年にピークを向かえていた。肝細胞癌患者における HCV 抗体陽性割合と肝癌罹患率から算出した C 型肝炎罹患率の年次推移を見ると、1990 年以後の急激な減少が男女とも、より明瞭に見られた。以上から、肝炎治療を含めた HCV 感染者に対する肝癌予防のための介入に大きな公衆衛生的インパクトを生み出せる時間は残り少なくなっており、無自覚の HCV 持続感染者のスクリーニングによる発見と適切な治療介入の強化、および発癌予防のための介入研究の推進が急務であることが確認された。

研究協力者

田中政宏 大阪府立成人病センター調査部 参事
津熊秀明 大阪府立成人病センター調査部 課長
今井康陽 市立池田病院 副院長

A. 研究目的

我が国では推定約 150 万人の C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリアが存在する。そして、HCV の持続感染に起因する肝細胞癌罹患率は、年間 2 万 6 千人に上ることが、地域がん登録資料に基く全国罹患数推計および HCC の病因分析から推計される。戦後に起きた HCV の特異的な流行様式により、HCV 保有者率は世代によって大きく異なることが推測されている。そして、世代間で HCV 保有率が異なることが、我が国の肝癌罹患率の今後の変化に大きく影響すること

が予測される。HCV 無症候性キャリアや C 型肝炎慢性患者に対する食事や生活習慣などの介入に資する研究の緊急性や、公衆衛生的なインパクトの大きさの推定には、今後の我が国の C 型肝炎ウイルスに起因する肝癌罹患の動向を把握する必要がある。そのために肝癌罹患率の推移を約 40 年間観察するとともに、HCV 抗体検査が普及し始めた 1990 年以降について、C 型肝炎の罹患率の推移を算出し、その特徴を把握する。

B. 研究方法

1. 肝癌罹患率の推移

大阪府がん登録資料から、1966 年～2002 年の肝癌 (ICD-10:C22) の性別、5 歳年齢階級別罹患数、および各年の性別、5 歳年齢階級別大阪府人口を

所定の手続を経て入手した。このデータセットを元に、1966年～2001年を3年ごとに12期に、また2002年は単年として、合計13期を集計単位とした。13期間における肝癌罹患数、年齢調整罹患率(標準人口は昭和60年日本人人口)および年齢階級別(50歳代、60歳代、70歳代)罹患率を男女別に算出し、その推移の特徴を現した。

2. C型肝細胞癌罹患率の推移(推計)

大阪府下の12の医療機関で1990年から2006年までに治療を受けた肝細胞癌患者について、その診断年月日、生年月日、氏名、性およびC型肝炎ウイルス抗体の結果を収集し、1人1件にした後に、性別、年齢階級別(40歳代、50歳代、60歳代、70歳代)、診断年別(1990-92年、1993-95年、1996-98年、1999-2001年、2002-06年)のHCV抗体陽性割合を算出した。これに、大阪府がん登録資料から得た、対応する性、年齢階級および暦年の肝癌罹患率を乗じ、HCVの持続感染に起因する肝細胞癌の罹患率を推計した。なお、大阪では原発性肝癌の95%は肝細胞癌であることから、以上の推計をC型肝細胞癌のそれとみなした。

(倫理面での配慮)

研究方法1については、すでに集約された後のデータを所定の手続を経た後に入手、使用することから、集計対象となった方との間に倫理的な問題が生じることはない。

研究方法2については、既存資料の活用であり、研究計画は大阪府立成人病センター倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

大阪府の男の年間の平均肝癌罹患数は、1970年代半ばから急増し、1996年～98年には2,825人とピークを向かえた。一方、大阪府の女のそれは、1980年頃から急増し、1999年～2001年に1,119人とピークが見られた。女の罹患数のピークは男に比べ、3年遅れて現れた。罹患数の男女比は1970年代の半ばまではおよそ2.0であったが、1984年～86年には3.4と最高になった後ゆるやかに低下し、2002年には2.2となった(図1)。

大阪府の男の肝癌年齢調整罹患率は1972年～74年頃から増加し始め、1984年～98年にかけて約

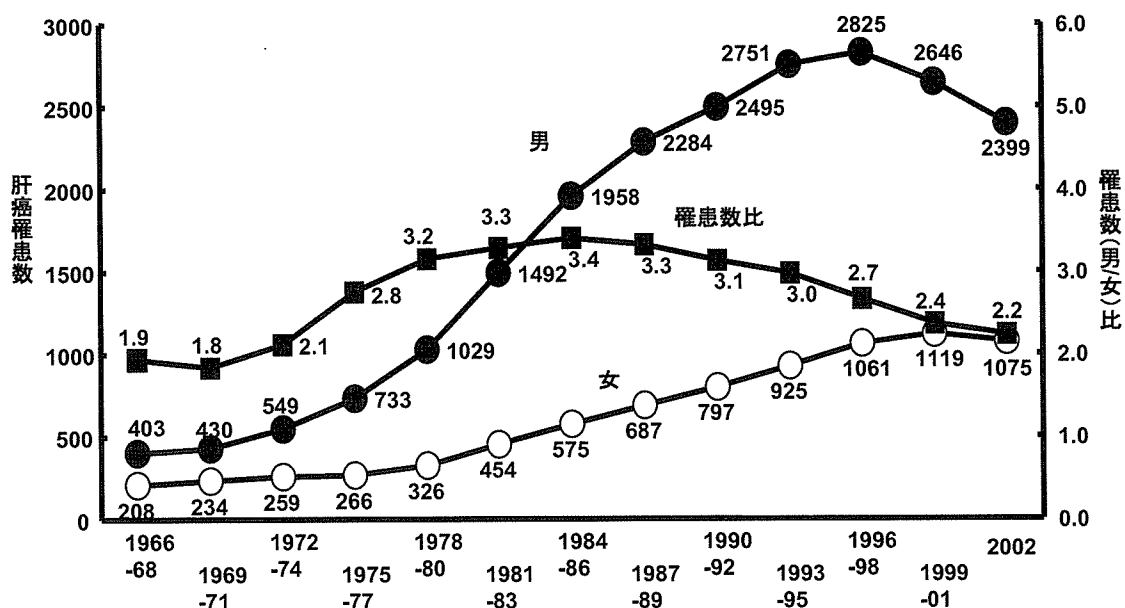


図1 原発性肝癌罹患数(年平均)の年次推移と男女比(大阪府)

15年間に及ぶ高い時期が見られた。そしてそのピークは1990年～92年と、罹患数の年次ピークよりも時期が数年早かった。一方、大阪府の女のそれは、1978年頃からゆるやかに増加し、そのピークは1996年～98年にみられた。女の年齢調整罹患率のピークの時期は男のそれに比べ、6年遅れて表れた(図2)。

図3に大阪府の肝癌の年齢階級別罹患率の推移を示す。50歳代の男では罹患率のピークは1986年年～89年にみられ、それ以後は一貫して減少し、2002年にはピーク時の1/3にまで低下した。50歳代の女では1990年～91年あたりを頂上とするゆるやかな増加と減少がみられた。60歳代の男では1992年～95年頃をピークとし、それ以後は急激に減少し、2002年はピーク時の1/2にまで低下した。60歳代の女では、1996年～97年頃を頂上とするゆるやかな増加と減少を示した。70歳代の男では罹患率が当初(1980年)から増加し、2000年～01年が最高となって2002年に減少に転じた。女も同様の傾向が見られた(図3)。ピーク時の男女の罹患比を年齢別に見ると、50歳代では男1988～89年(156.0)対女1990

～91年(21.7)の7.2、60歳代では男1992～93年(328.4)対女1996～97年(80.0)の4.1、70歳代では男2000～01年(340.7)対女2000～01年(127.6)の2.7と、罹患時年齢が上がるにつれて、男女の罹患率比は低下した。

肝細胞癌患者における年齢別および診断年別HCV抗体陽性割合を、男女別に示す(表1と表2)。HCV抗体陽性割合は罹患時の年齢が40歳代では40%以下、50歳代では50%～70%、60歳代以上では概ね70%以上であった。男の50歳代と60歳代ではHCV抗体陽性割合が罹患年が最近になるに従い低下していた(表1)。

表1、表2で示した肝細胞癌患者におけるHCV抗体陽性割合に、肝癌罹患率を乗じてHCV抗体陽性肝癌罹患率を算出した(表3、表4)。その値を折れ線対数グラフに示した(図4、図5)。男の50歳代では1990年からの15年間で罹患率が1/3以下になっていた。男の60歳代では1996～98年頃をピークに罹患率が急激に減少した。この傾向は女でも同様に見られた。70歳代の罹患率は男では2002年以後減少に転じた。

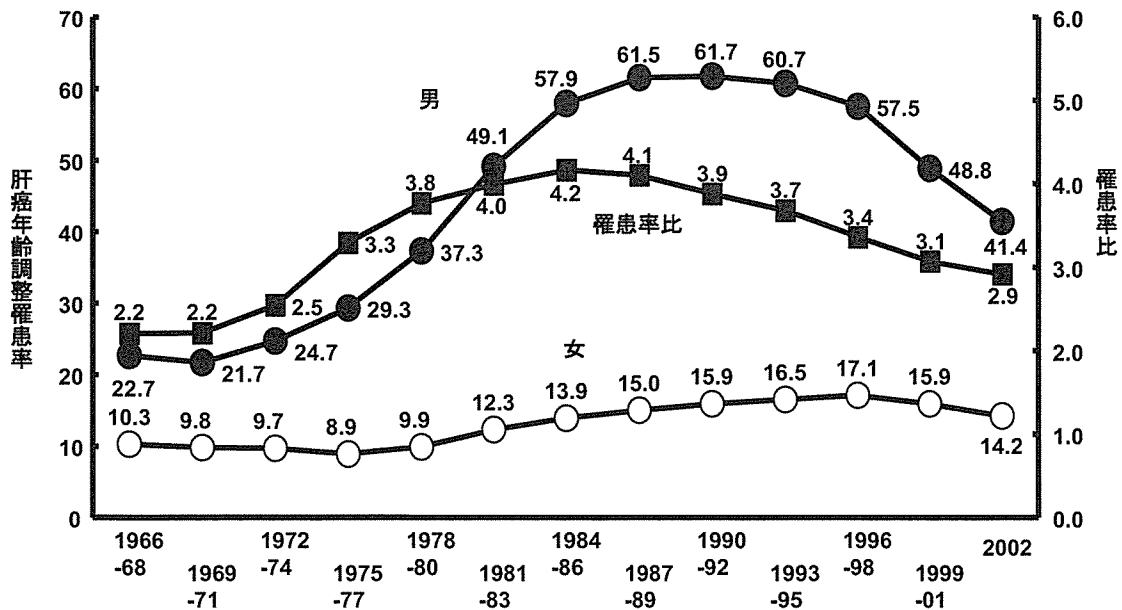


図2 肝癌年齢調整罹患率の年次推移(大阪府)