

図3 原発性肝癌粗罹患率(大阪府)

表1. 肝細胞癌患者におけるHCV抗体陽性割合(男)

診断時 年齢	診断年								
	1990-92年		1993-95年		1996-98年		1999-01年		2002-06年
40-49	21 / 60 (35.0)	8 / 45 (17.8)	21 / 53 (39.6)	15 / 51 (29.4)	7 / 25 (28.0)				
50-59	197 / 270 (73.0)	151 / 208 (72.6)	108 / 168 (64.3)	103 / 175 (58.9)	64 / 118 (54.2)				
60-69	317 / 378 (83.9)	415 / 468 (88.7)	372 / 452 (82.3)	333 / 414 (80.4)	161 / 248 (64.9)				
70-79	101 / 135 (74.8)	116 / 151 (76.8)	172 / 208 (82.7)	229 / 272 (84.2)	203 / 260 (78.1)				
40-69	636 / 843 (75.4)	690 / 872 (79.1)	673 / 881 (76.4)	680 / 912 (74.6)	435 / 651 (66.8)				

()内は%

表2. 肝細胞癌患者におけるHCV抗体陽性割合(女)

診断時 年齢	診断年								
	1990-92年		1993-95年		1996-98年		1999-01年		2002-06年
40-49	0 / 3 (0.0)	2 / 7 (28.6)	1 / 3 (33.3)	4 / 10 (40.0)	2 / 5 (40.0)				
50-59	35 / 52 (67.3)	31 / 44 (70.5)	27 / 46 (58.7)	22 / 46 (47.8)	10 / 20 (50.0)				
60-69	99 / 128 (77.3)	118 / 137 (86.1)	134 / 152 (88.2)	124 / 142 (87.3)	83 / 104 (79.8)				
70-79	34 / 50 (68.0)	63 / 75 (84.0)	88 / 102 (86.3)	113 / 134 (84.3)	119 / 147 (81.0)				
40-69	168 / 233 (72.1)	214 / 263 (81.4)	250 / 303 (82.5)	263 / 332 (79.2)	214 / 276 (77.5)				

()内は%

表3. HCV抗体陽性肝がん罹患率(男40～79歳)

年齢	1990-92年			1993-95年			1996-98年			1999-01年			2002-06年		
	肝がん罹患率	HCVAb陽性割合	HCVAb(+) 肝がん罹患率	肝がん罹患率	HCVAb陽性割合	HCVAb(+) 肝がん罹患率	肝がん罹患率	HCVAb陽性割合	HCVAb(+) 肝がん罹患率	肝がん罹患率	HCVAb陽性割合	HCVAb(+) 肝がん罹患率	肝がん罹患率	HCVAb陽性割合	HCVAb(+) 肝がん罹患率
40-49	22.7	35.0	7.9	23.5	17.8	4.2	22.8	39.6	9.0	17.2	29.4	5.0	10.9	28.0	3.1
50-59	131.1	73.0	95.7	98.9	72.6	71.8	76.1	64.3	48.9	66.4	58.9	39.1	52.6	54.2	28.5
60-69	303.4	83.9	254.4	328.8	88.7	291.6	295.3	82.3	243.1	211.7	80.4	170.3	163.0	64.9	105.8
70-79	294.7	74.8	220.5	316.9	76.8	243.4	332.1	82.7	274.6	339.7	84.2	286.0	307.8	78.1	240.3
40-69	119.7	75.4	90.3	123.8	79.1	98.0	115.7	76.4	88.4	94.3	74.6	70.3	76.0	66.8	50.8

表4. HCV抗体陽性肝がん罹患率(女40～79歳)

年齢	1990-92年			1993-95年			1996-98年			1999-01年			2002-06年		
	肝がん罹患率	HCVAb陽性割合	HCVAb(+) 肝がん罹患率	肝がん罹患率	HCVAb陽性割合	HCVAb(+) 肝がん罹患率	肝がん罹患率	HCVAb陽性割合	HCVAb(+) 肝がん罹患率	肝がん罹患率	HCVAb陽性割合	HCVAb(+) 肝がん罹患率	肝がん罹患率	HCVAb陽性割合	HCVAb(+) 肝がん罹患率
40-49	4.1	0.0	0.0	3.2	28.6	0.9	3.9	33.3	1.3	3.9	40.0	1.5	2.3	40.0	0.9
50-59	21.3	67.3	14.4	17.7	70.5	12.5	15.4	58.7	9.0	13.1	47.8	6.3	9.3	50.0	4.6
60-69	73.3	77.3	56.7	75.6	86.1	65.1	78.2	88.2	68.9	64.3	87.3	56.1	49.0	79.8	39.1
70-79	107.6	68.0	73.2	123.7	84.0	103.9	126.9	86.3	109.4	126.3	84.3	106.5	116.5	81.0	94.3
40-69	25.8	72.1	18.6	26.4	81.4	21.5	28.5	82.5	23.5	25.6	79.2	20.3	20.0	77.5	15.5

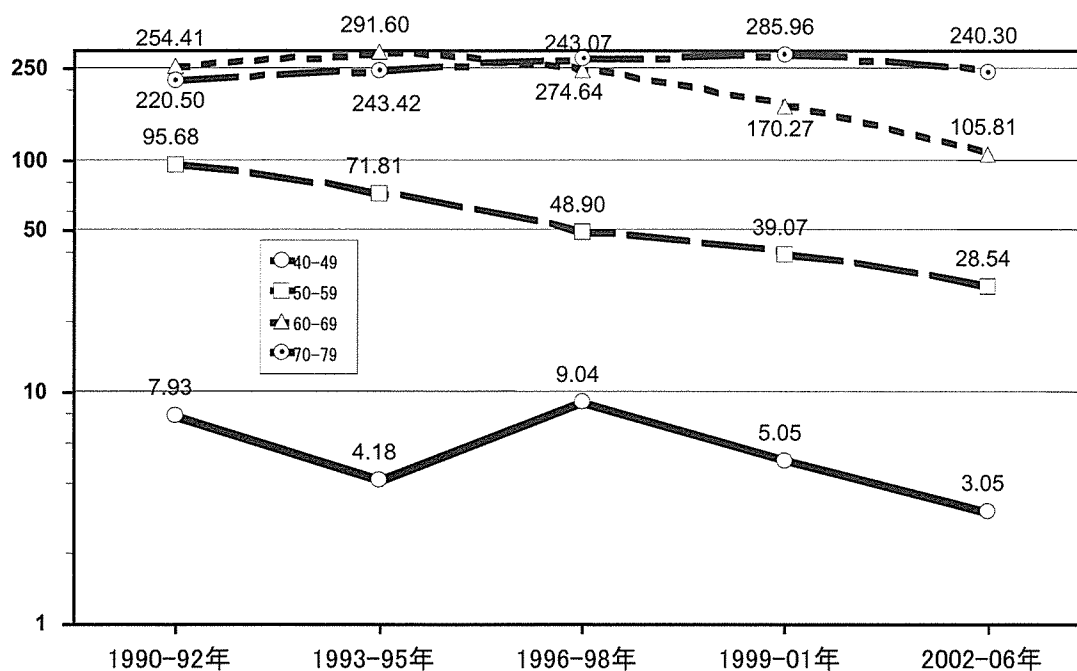


図4 HCV抗体陽性肝がん罹患率(男40～79歳)

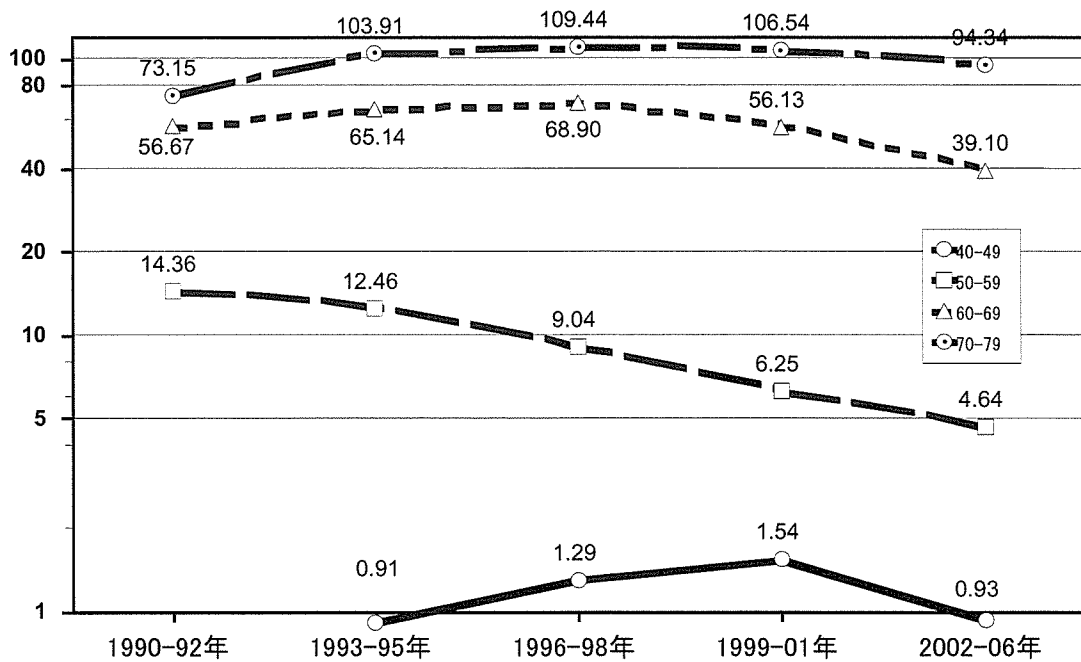


図5 HCV抗体陽性肝がん罹患率(女40～79歳)

D. 考察

HCV の持続感染という単一の要因が、発生要因の7割余りを占める日本の肝細胞癌では、国民の間での HCV 持続感染の広がり時期と大きさが、その罹患パターンの様相を大きく規定するものと考えられる。今回の大阪で確認された年齢別の肝癌罹患率の年次推移は、府民の HCV 保有率が 1925 年～34 年生まれにピークがあり、その出生コホート効果が肝癌罹患率に影響するであろうとする先行研究からの推測と一致する。女の年齢別肝癌罹患率の年次推移の変化の型が男のそれと比べて数年遅れて現れ、しかも男女の罹患率比が、特に 50 歳代において大きい理由は、女は男に比べて HCV の持続感染を起こしてから発癌に至るまでにより長時間を必要とし、発癌時の年齢が男に比べて高いことが考えられる。以上のような大阪でみられた肝癌の記述疫学的特徴は、全国の赤十字血液センターにおける献血者の HCV 抗体陽性率と分子時計を用いた Mizogami らの日本での HCV 流行時期、および全国のがん罹患率推計値を総合すると、大阪府外の全国の地域にお

いても概ね当てはまるものと推察する。

今回推計した最近 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いたこと、そして 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癌してしまったか、発癌年齢を過ぎたか、あるいは自然減少(死亡)したことによることで説明できると思われる。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 型肝炎の罹患数は、引き続き減少傾向をたどる。この減少傾向を、人為的および政策的介入によってさらに強めることが重要である。まだ肝硬変や肝癌に罹患していない HCV 持続感染者のスクリーニングによる発見と適切な医療介入の強化、および発癌予防のための介入研究の推進が急務である。予防的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、我が国では残り少なくなっ

ている。

E. 結論

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型肝癌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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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).
2. 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.

3. 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.

4. 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.

学会発表

1. Tanaka H. Normal serum aminotransferase 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.

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

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

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

肝炎ウイルス感染者あるいは慢性肝疾患患者において、環境要因(喫煙・コーヒー飲用など)と宿主要因(薬物代謝酵素・DNA 修復酵素などの遺伝子多型)が相互的に肝発癌に及ぼす影響について、症例対照研究の手法で検討した。肝細胞癌患者群 209 名、病院対照群(一般外来受診者)275 名、慢性肝疾患群(慢性肝炎・肝硬変患者)381 名の三群を比較検討した。この結果、最近の喫煙が肝癌リスクと強く関連し、この関連が *CYP1A2* 遺伝子多型(G-2964A 多型)によって大きく修飾されるという知見を得た。喫煙による *CYP1A2* の誘導性が高い野生型ホモ接合体の者では喫煙によるリスク上昇が顕著であるが、ヘテロ接合体あるいは変異型ホモ接合体の者では喫煙によるリスク上昇は観察されなかった。この事は、従来明瞭でなかった喫煙と肝癌の関連に関する生物学的蓋然性を与えるものと思われ、ハイリスク群である肝炎ウイルス感染者・慢性肝疾患患者においても禁煙を勧奨する事が重要である。酸化 DNA 損傷の修復に関与する *hOGG1* 遺伝子多型と肝癌の関連について検討した結果では、明らかな関連は見られず、また飲酒・喫煙習慣との交互作用も観察されなかった。近年注目されているコーヒー飲用と肝癌リスク低下の関連について、住民対照群 1308 名の調査を追加して検討を行った。肝癌群と住民対照群あるいは慢性肝疾患群との比較で、コーヒー飲用者に肝癌リスク低下傾向を認めた。今後、特に介入研究によるコーヒー飲用の効果の検証が望まれる。

I. 症例対照研究による肝細胞癌と喫煙、*cytochrome P450 1A2 (CYP1A2)* 遺伝子多型、*N-acetyltransferase (NAT2)* 遺伝子多型の関連の検討

A. 研究目的

わが国における肝細胞癌(以下、肝癌)の大部分に肝炎ウイルス感染が関与しているが、喫煙も肝癌の危険因子である事が主に疫学的データから示唆されてきた。しかし、飲酒と異なり、臨床医あるいは一

般の人々において喫煙が肝癌の危険因子であるという認識は低く、また喫煙と肝癌の関連のメカニズムは不明のままである。

芳香族アミンとヘテロサイクリックアミンはタバコの煙に含まれる発癌物質であり、主に肝臓において *CYP1A2* による N-水酸化を受けた後、*NAT2* による O-アセチル化を受けて代謝活性化される。この *CYP1A2* による最初のステップは、*NAT2* による解毒(N-アセチル化)と競合しており、*NAT2* は発癌の促

進あるいは抑制のどちらにも働く可能性がある。

CYP1A2 遺伝子多型と肝癌の関連についてはイタリアおよび中国からの報告があり、イタリアの研究では関連がなく、中国の研究では喫煙者および HBs 抗原陰性者において *CYP1A2* 多型と肝癌の関連が観察された。また、*NAT2* 多型と肝癌罹患の関連については海外で幾つかの報告があるが、結果が一致していない。

本研究では、肝癌と喫煙、*CYP1A2* 多型(G-2964A 多型)および *NAT2* 多型(アセチル化酵素活性と関連する多型)との関連を症例対照研究の手法で検討した。一般外来受診者を対照群の一つとして調査した他、肝癌合併のない慢性肝疾患患者(慢性肝炎、肝硬変患者)をもう一つの対照群として設定した。これは、わが国における肝癌の大部分が慢性肝疾患を基盤として発生してくるためである。

B. 研究方法

対象者は全て、調査時点で年齢が 40~79 歳の佐賀県居住者に限定した。肝癌群は、2001 年 1 月~2004 年 3 月に確定診断を受けた初発の肝細胞癌患者 209 名であり、佐賀医科大学代謝内分泌科と佐賀県立病院好生館内科の入院・外来患者から選定した(協力率 92%)。対照群は、1)病院対照群(一般外来受診者)275 名、2)慢性肝疾患群(肝癌の合併のない者)381 名の二群からなる。病院対照群は、2001 年 5 月~2003 年 4 月に佐賀医科大学総合外来を受診した者(新患)であり、肝癌患者は除外し、年齢分布が肝癌群にできる限り近づく様に選定した(協力率 73%)。慢性肝疾患群は、2001 年 9 月~2004 年 3 月に肝癌群と同じ診療科を受診した慢性肝炎患者 298 名と肝硬変患者 83 名であり、肝癌を合併している者および特殊型(胆汁性・自己免疫性・寄生虫性・うっ血性・代謝性など)の者は除外した(協力率 96%)。

調査員(看護師)が自記式調査票と面接により飲酒・喫煙などの生活習慣に関する調査を行い、また採血して HBs 抗原(CLIA 法)と第二世代抗 HCV 抗体(EIA 法)を測定した。

CYP1A2 G-2964A 多型(*DdeI* 多型)および *NAT2* アセチル化多型(*Asp718*, *TaqI*, および *BamHI* 多型)については、バフィーコートから DNA を抽出し、polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法で決定した。*CYP1A2* G-2964A 多型については、野生型ホモ接合体(W/W 型)の者は、ヘテロ接合体(W/M 型)あるいは変異型ホモ接合体(M/M 型)の者より喫煙による酵素誘導が高い事が報告されている。*NAT2* アレルは、*NAT2*4* (野生型)、*NAT2*5* (C481T)、*NAT2*6* (G590A)および *NAT2*7* (G857A) の 4 種類があり野生型アレルの *NAT2*4* は活性型であるが、残りの 3 つの変異型アレル(*NAT2*5*, *NAT2*6*, *NAT2*7*)は不活性型である。したがって、*NAT2* のアセチル化酵素活性については、野生型ホモ接合体(*NAT2*4/*4*)は迅速型(rapid acetylator)、野生型アレルと変異型アレルのヘテロ接合体は中間型(intermediate acetylator)、変異型アレルのホモ接合体は遅延型(slow acetylator)に分類される。

データ解析は unconditional logistic regression model を用いて、性、年齢(40-49, 50-59, 60-69, 70-79)、多飲歴(1日あたり日本酒換算 3 合以上・10年以上の飲酒歴あり、なし)、喫煙歴(現在喫煙あり、なし)、HBs 抗原、抗 HCV 抗体を補正して、オッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を推定した。(倫理面での配慮)

研究計画は、佐賀医科大学および佐賀県立病院好生館の倫理審査委員会の承認を受けた。また、調査員が説明文書を用いて研究参加に関する諸条件に関する説明を行い、対象者からあらかじめ書面による研究参加の同意を得た上で、調査を実施した。

C. 研究結果

Table 1 に対象者の特性を示す。中央年齢は肝癌群(HCC) 69 歳、病院対照群 61 歳、慢性肝疾患群 (CLD) 61 歳であった。HBs 抗原陽性者の割合は肝癌群 9%、病院対照群 2%、慢性肝疾患群 9%、抗 HCV 抗体陽性者の割合は肝癌群 86%、病院対照群 8%、慢性肝疾患群 86%であった。多飲歴がある者の割合は、男性では肝癌群 33%、病院対照群 12%、慢性肝疾患群 17%、女性では肝癌群 4%、病院対照群 1%、慢性肝疾患群 2%であった。現在喫煙者の割合は、男性では肝癌群 47%、病院対照群 35%、慢性肝疾患群 37%、女性では肝癌群 4%、病院対照群 4%、慢性肝疾患群 6%であった。

Table 2 に喫煙と肝癌の関連を示す。肝癌群と病院対照群の比較では、現在喫煙者にリスク上昇傾向を認めるが、肝炎ウイルス感染を補正すると統計学的に有意な関連ではなかった。一方、慢性肝疾患群との比較では、現在喫煙者に統計学的に有意なリスク上昇が見られた(OR = 2.5, 95% CI 1.4-4.5)。しかし、生涯喫煙量(pack-years)との関連ははっきりしなかった。喫煙期間を、生涯、過去 30 年間、過去 20 年間、過去 15 年間、過去 10 年間、過去 5 年間と区分して、それぞれの期間における 10 pack-years 増加あたりの肝癌リスクを推定すると、慢性肝疾患群との比較で特に過去 5 年間の喫煙量との間に強い関連が観察された(OR = 3.6, 95% CI 1.5-8.6)。

Table 3 に *CYP1A2* 遺伝子多型および *NAT2* 遺伝子多型と肝癌の関連を示す。肝癌群と慢性肝疾患群との比較で、*CYP1A2* M/M 型に比べて W/M 型の OR は 1.6、W/W 型の OR は 1.8 と上昇傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。*NAT2* 遺伝子多型との関連は明らかでなかった。

肝癌リスクに対する *CYP1A2* 遺伝子多型および *NAT2* 遺伝子多型と喫煙の交互作用の検討結果を

Table 4 に示した。肝癌群と慢性肝疾患群との比較で、*CYP1A2* 遺伝子多型と現在喫煙との間に強い交互作用を認めた(P < 0.01)。すなわち、現在喫煙単独では OR は 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 OR は 0.9 と上昇が見られないが、両者が加わると OR が 4.5 に上昇するという結果が得られた。その他の組合せでは交互作用は明らかでなかった。

Table 4 で観察された *CYP1A2* 遺伝子多型と喫煙の交互作用をさらに詳細に喫煙の時期別に検討した(Table 5)。この結果、生涯喫煙量では交互作用は明らかではないが、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。特に過去 5 年間の喫煙量については、10 pack-years 増加あたりの OR は、*CYP1A2* が M/M+W/M 型の者では 1.2 と上昇していないが、W/W 型の者では 10.4 と著名に上昇していた(交互作用 P < 0.01)。Table 6 に過去 5 年間の喫煙量(pack-years 3 カテゴリー)と *CYP1A2* 遺伝子多型の組合せによる OR を示した。M/M+W/M 型の者では過去 5 年間の喫煙量が増加してもリスクは増加しないが、W/W 型の者では増加傾向が顕著であった。

D. 考察

本研究では、肝癌群と慢性肝疾患群との比較において、1)最近の喫煙(現在喫煙あるいは過去 5 年間の喫煙量)が肝癌リスク上昇と関連している、2) *CYP1A2* G-2964A 多型がこの喫煙によるリスク上昇を強く修飾しており、W/W 型の者ではリスク上昇が見られるが、M/M+W/M 型の者ではその様な上昇が見られない、3) *NAT2* アセチル化多型との関連ははっきりしない、という結果が得られた。

肝癌群と病院対照群との比較で上記の関連がはっきりしなかった点については、病院対照群においては肝炎ウイルス感染者が少なかったために、HBs

抗原と抗HCV抗体の統計学的な補正が推定値を不安定にした事が推測される。また、喫煙が特に肝炎ウイルス感染者においてリスクを増大させる可能性があるとするれば、病院対照群との比較ではこの関連を検出できない可能性も考えられる。

Hirayama および Tsukuma らは、大規模な追跡研究の結果に基づいて、喫煙が肝癌進展の末期に関与する可能性を示唆しているが、我々の結果はこの可能性を支持している。

我々の結果で最も注目すべき点は、*CYP1A2* G-2964A 多型が上述の喫煙との関連を強く修飾していた点であり、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考えられる。

E. 結論

慢性肝疾患患者において、最近の喫煙(特に過去5年以内)が肝癌リスクを上昇させ、このリスク上昇が *CYP1A2* G-2964A 多型によって強く修飾される事が示された。一般には広く認知されていないが、肝炎ウイルス感染者あるいは慢性肝疾患患者においても禁煙を勧奨する事が重要と思われる。

II. 肝癌と *hOGG1* 遺伝子多型の関連の検討

(詳細については巻末添付文献参照: Sakamoto T, et al. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. J Epidemiol 2006; 16: 233-9)

A. 研究目的

近年、肝炎ウイルス感染(特にC型肝炎ウイルス感染)から肝発癌に至るメカニズムとして酸化ストレスによるDNA損傷の関与が注目されている。酸化されたDNA損傷の中でも8-hydroxy-2-deoxyguanine (8-OHdG)はG・C対からT・A対への塩基置換を引き起こす点から重要と考えられている。human

8-oxoguanine glycosylase 1 (*hOGG1*)はこの8-OHdGの塩基除去修復に関わっている酵素であり、exon 7に存在する遺伝子多型(Ser326Cys)が*hOGG1*の酵素活性(326Cysが低活性とされる)やDNA修復能に関連しているとする報告がある。このため、近年この遺伝子多型といくつかの癌との関連が検討されているが、肝癌との関連の研究は現在までに報告されていない。そこで、今回 *hOGG1* Ser326Cys 多型と肝癌の関連を症例対照研究の手法で検討すると共に、酸化ストレスを引き起こす飲酒・喫煙との交互作用についても検討した。

B. 研究方法

対象者は、前述の肝癌群209名、病院対照群(一般外来受診者)275名および慢性肝疾患群(肝癌の合併のない者)381名である。*hOGG1*の遺伝子多型(Ser326Cys)はpolymerase chain reaction with confronting two-pair primers (PCR-CTPP)法で決定した。データ解析はunconditional logistic regression modelを用いて、性、年齢(40-49, 50-59, 60-69, 70-79)、多飲歴(1日あたり日本酒換算3合以上・10年以上の飲酒歴あり、なし)、喫煙歴(非喫煙、既往喫煙、現在喫煙)、HBs抗原、抗HCV抗体を補正して、*hOGG1*の遺伝子型別のオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を推定した。

(倫理面での配慮)

前述の通りである。

C. 研究結果

*hOGG1*のSer/Ser型、Ser/Cys型、Cys/Cys型の頻度は、肝癌群でそれぞれ26.8%、52.6%、20.6%、病院対照群でそれぞれ26.5%、44.7%、28.7%、慢性肝疾患群でそれぞれ27.6%、46.2%、26.2%であり、有意差は見られなかった。肝癌群と病院対照群との比較において、Ser/Serを基準としたSer/Cys型、

Cys/Cys 型の補正 OR (95% CI)はそれぞれ 0.79 (0.35-1.79)、0.48 (0.18-1.27)であり、有意な関連は見られなかった。肝癌群と慢性肝疾患群との比較では、それぞれ 1.51 (0.96-3.37)、0.86 (0.50-1.47)であり、やはり有意な関連は検出されなかった。

多飲歴の有無別、一日の飲酒量別、現在喫煙の有無別および総喫煙量別に同じく *hOGG1* 遺伝子型の補正 OR を推定した。全体としてはほとんどの OR が統計学的に有意でなく、一部有意な結果はあっても *hOGG1* 遺伝子多型との間に量反応関係が観察されなかった。また、飲酒・喫煙習慣と *hOGG1* 遺伝子型の間に有意な交互作用も検出できなかった。

D. 考察

我々の知る限りにおいて、本研究は *hOGG1* 遺伝子多型と肝癌に関する最初の報告である。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* 遺伝子多型と肝癌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、期待に反してその関連性を見出せなかった。

8-OHdG の除去修復には他の酵素 (human MTH homolog 1, human MutY homolog など) が関わっており、*hOGG1* の活性が低下してもそれらの酵素が誘導される事で補償されている可能性がある。また、NO が *hOGG1* 活性を阻害するという報告があり、*hOGG1* 遺伝子多型に関係なく、肝臓に引き起こされた慢性炎症で産生される NO が *hOGG1* の活性を阻害している可能性もある。

また、*hOGG1* 遺伝子多型と肝癌の関連が弱い (OR < 2.0)ものであるとすると、本研究のサンプルサイズではその関連性を検出できない可能性があり、飲酒・喫煙習慣との交互作用についても同様である。より確かな結論を得るためにはもっと大規模な疫学研究が必要である。

E. 結論

酸化的 DNA 損傷である 8-OHdG の除去修復に関与する *hOGG1* Ser326Cys 遺伝子多型と肝癌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。また、肝癌リスクに対する *hOGG1* 遺伝子多型と飲酒・喫煙習慣の交互作用についても検討を行ったが、有意な結果は得られなかった。

III. 肝癌とコーヒー飲用の関連の検討

(詳細については巻末添付文献参照: 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)

A. 研究目的

現在までに行われたかなりの数の疫学研究において、コーヒー飲用が肝機能検査値の低下と関連する事が一貫して観察されており、また幾つかの研究がコーヒー飲用と肝硬変の罹患リスク低下との関連を報告した。一方、近年 3 つの大規模なコホート研究と 2 つの症例対照研究がコーヒー飲用者における肝癌リスク低下を報告した。しかし、多くの研究においては最も重要な危険因子である肝炎ウイルス感染が考慮されておらず、交絡により見かけ上負の関連が観察された可能性もある。

本研究では、肝炎ウイルス感染を考慮した上で、コーヒー飲用と肝癌罹患の関連を症例対照研究の手法で検討した。住民対照群、病院対照群、慢性肝疾患群の 3 つの対照群を設定し、肝癌群との比較検討を行った。

B. 研究方法

対象者は、前述の肝癌群 209 名、病院対照群 (一般外来受診者) 275 名および慢性肝疾患群 (肝癌の

合併のない者)381名に加えて、住民対照群 1308 名の検討を行った。住民対照群は、佐賀市民 2000 名を住民基本台帳から無作為抽出し、2002 年 3 月に郵送法にて調査を行った。1338 名(有効回答率 69%)の協力が得られたが、コーヒー飲用について調査票記入があった 1308 名を解析の対象とした。

住民対照群以外については、調査員(看護師)が自記式調査票と面接により最近 1~2 年と 10 年前のコーヒー飲用および飲酒・喫煙歴に関する調査を行い、住民対照群については郵送により同一項目の調査を行った。住民対照群以外は、採血して HBs 抗原(CLIA 法)と第二世代抗 HCV 抗体(EIA 法)を測定した。

データ解析は unconditional logistic regression model を用いて、性、年齢(40-49, 50-59, 60-69, 70-79)、多飲歴(1 日あたり日本酒換算 3 合以上・10 年以上の飲酒歴あり、なし)、喫煙歴(現在喫煙あり、なし)に加えて、住民対照群以外では HBs 抗原、抗 HCV 抗体を補正して、コーヒー飲用のオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を推定した。

(倫理面での配慮)

肝癌群、病院対照群および慢性肝疾患群については前述の通りの配慮を行った。住民対照群の調査については、対象者からの調査票の返信をもって研究参加への同意とみなした。

C. 研究結果

最近 1~2 年に毎日コーヒーを飲んでいた者の割合は、男性では肝癌群 10%、住民対照群 51%、病院対照群 36%、慢性肝疾患群 35%、女性では肝癌群 10%、住民対照群 48%、病院対照群 27%、慢性肝疾患群 23%であり、どの対照群と比較しても肝癌群に低い傾向にあった($P < 0.05$)。10 年前のコーヒー飲用についても同様の傾向であった。

病院対照群および住民対照群における検討で、

コーヒー飲用者は年齢が若く、現在喫煙者を多く含んでいた(女性病院対照群以外)。コーヒー飲用者には多量飲酒者が少なく(男性住民対照群)、HBs 抗原陽性者あるいは抗 HCV 抗体陽性者が少ない傾向にあったが(病院対照群)、統計学的に有意ではなかった。

最近 1~2 年のコーヒー飲用の補正 OR は、どの対照群と比較しても有意な低下が見られた(トレンド $P < 0.05$)。10 年前のコーヒー飲用については、住民対照群および慢性肝疾患群との比較において OR が低下する傾向にあった。10 年前にコーヒーを「飲まなかった者」に対する「時々飲んだ者」、「1 日 1~2 杯飲んだ者」、「1 日 3 杯以上飲んだ」者の補正 OR (95% CI)は、住民対照群との比較ではそれぞれ 0.33 (0.22 - 0.48)、0.27 (0.15 - 0.48)、0.22 (0.11 - 0.43) (トレンド $P < 0.001$)、慢性肝疾患群との比較ではそれぞれ 0.86 (0.55 - 1.34)、0.62 (0.32 - 1.21)、0.53 (0.25 - 1.12) (トレンド $P = 0.05$)であった。

肝癌リスクに対するコーヒー飲用と飲酒・喫煙習慣の交互作用についても検討したが、有意な交互作用は観察されなかった。

D. 考察

本研究では、コーヒー飲用が肝癌罹患リスクを低下させる可能性が示唆された。現在までに、コーヒー飲用が肝機能検査値と負の関連を示す事がかなりの数の疫学的研究で一貫して観察されており、またコーヒー飲用と肝硬変のリスク減少との関連が報告されている。いくつかの動物実験でもコーヒー飲用が肝腫瘍の発生を減少させる事が報告されており、コーヒー飲用と肝癌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。

本研究では、3 つの対照群(住民対照群、病院対照群、慢性肝疾患群)を調査して肝癌群と比較を行った点が特徴的である。肝癌群と住民対照群の比較

で観察されたコーヒー飲用と肝臓の強い負の関連は、肝炎ウイルス感染が考慮されておらず、その交絡の影響が否定できない。病院対照群との比較に基づく OR は、肝炎ウイルスマーカーの補正の影響を強く受けていた。この原因として、病院対照群に含まれる抗 HCV 抗体陽性者・HBs 抗原陽性者の数が少なく、補正 OR が不安定になった事が考えられる。一方、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 年前のコーヒー飲用についても減少傾向にあり、この関連は肝炎ウイルスマーカーを補正しても同様であった。交絡あるいは推定の精度の観点から見ても、慢性肝疾患群との比較が最も信頼できる結果と考えている。

この研究の制約としては、肝臓患者が合併する慢性肝疾患のためにコーヒー飲用を減少させた可能性がある(カフェインクリアランスの低下、合併する胃潰瘍などの消化器疾患の影響)。このため、10 年前のコーヒー飲用との関連についても検討を加えたが、同様のリスク低下傾向が観察された。しかし、肝臓患者は 10 年前でも進行した慢性肝疾患を患っていたものと推測される。慢性肝疾患群との比較は、ある程度この問題を免れている可能性はあるが、観察型の研究では限界があり、今後、特に介入研究によるコーヒー飲用の効果の検討が必要である。

E. 結論

本研究の結果の解釈は慎重に行う必要があるが(病気の結果としてのコーヒー飲用の変化など)、コーヒー飲用が肝臓罹患に防御的に作用する可能性が示唆された。今後、特に介入研究によるコーヒー飲用の効果の検証が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakamoto T, Tanaka K, et al. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *J Epidemiol* 2006; 16: 233-9
- 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) 田中恵太郎. 肝臓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. 肝臓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

Table 1 Basic characteristics of study subjects

Factor	HCC cases	Hospital controls	CLD patients	P _{difference} ^a	P _{difference} ^b
Male:female (No.)	141:68	180:95	205:176	<0.01	<0.01
Age (median)	69	61	61	<0.01	<0.01
HBsAg-positive (%)	9.1	2.2	9.2	<0.01	0.97
HCVAb-positive (%)	85.7	7.6	85.8	<0.01	0.95
Heavy drinking history, male (%)	32.6	12.2	17.1	<0.01	<0.01
Heavy drinking history, female (%)	4.4	1.1	1.7	0.17	0.22
Smoking habit, male (%)					
Never smoker	17.0	27.8	26.3	0.03	0.07
Former smoker	36.2	37.2	37.1		
Current smoker	46.8	35.0	36.6		
Smoking habit, female (%)					
Never smoker	89.7	92.6	85.2	0.70	0.66
Former smoker	5.9	3.2	8.5		
Current smoker	4.4	4.2	6.3		

^a P for the difference between HCC cases and hospital controls. ^b P for the difference between HCC cases and CLD patients.

Table 2 Adjusted odds ratios (and 95% confidence intervals) of HCC according to smoking habit

Smoking habit	HCC cases vs. hospital controls					HCC cases vs. CLD patients				
	No. of cases/controls	OR ^a	95% CI	OR ^b	95% CI	No. of cases/controls	OR ^a	95% CI	OR ^b	95% CI
Never smoker	85/138	1.0	reference	1.0	reference	85/204	1.0	reference	1.0	reference
Former smoker	55/70	1.5	(0.8-2.7)	0.8	(0.3-2.2)	55/91	1.1	(0.6-1.8)	1.0	(0.6-1.7)
Current smoker	69/67	3.4	(1.8-6.3)	1.6	(0.6-4.5)	69/86	2.9	(1.6-5.2)	2.5	(1.4-4.5)
1-19 cigarettes/day	30/20	3.8	(1.7-8.4)	2.4	(0.7-9.0)	30/37	2.4	(1.2-4.9)	2.3	(1.1-4.7)
20+ cigarettes/day	39/47	3.2	(1.6-6.3)	1.2	(0.4-3.9)	39/49	3.3	(1.7-6.7)	2.7	(1.3-5.5)
Pack-years										
0	85/138	1.0	reference	1.0	reference	85/204	1.0	reference	1.0	reference
1-19	32/35	2.5	(1.2-4.9)	2.7	(0.8-9.3)	32/63	1.4	(0.8-2.6)	1.3	(0.7-2.5)
20-39	48/60	2.0	(1.1-3.7)	0.8	(0.3-2.5)	48/62	2.0	(1.1-3.8)	2.0	(1.1-3.8)
40+	44/42	2.3	(1.2-4.3)	0.7	(0.2-2.3)	44/52	1.5	(0.8-2.8)	1.1	(0.6-2.1)
		<i>P</i> _{trend} = 0.02		<i>P</i> _{trend} = 0.34			<i>P</i> _{trend} = 0.09		<i>P</i> _{trend} = 0.41	
10 pack-year increase in the below time period										
Lifetime		1.1	(1.0-1.2)	0.9	(0.8-1.1)		1.1	(1.0-1.2)	1.0	(0.9-1.1)
Last 30 years		1.2	(1.0-1.4)	0.9	(0.7-1.2)		1.2	(1.0-1.4)	1.1	(1.0-1.3)
Last 20 years		1.3	(1.1-1.6)	1.0	(0.7-1.4)		1.3	(1.1-1.6)	1.2	(1.0-1.5)
Last 15 years		1.4	(1.1-1.9)	1.1	(0.6-1.7)		1.5	(1.1-1.9)	1.3	(1.0-1.8)
Last 10 years		1.7	(1.2-2.6)	1.2	(0.6-2.6)		2.0	(1.3-3.0)	1.7	(1.1-2.6)
Last 5 years		3.2	(1.5-7.1)	1.7	(0.4-7.4)		4.6	(2.0-10.6)	3.6	(1.5-8.6)

^a Adjusted for sex and age category (40-49, 50-59, 60-69, and 70-79 years). ^b Adjusted for sex, age category (40-49, 50-59, 60-69, and 70-79 years), heavy drinking history, HBsAg, and HCVAb.

Table 3 Adjusted odds ratios (and 95% confidence intervals) of HCC for the *CYP1A2* and *NAT2* genotypes

Genotype	HCC cases No. (%)	Hospital Controls No. (%)	CLD patients No. (%)	HCC cases vs. hospital controls		HCC cases vs. CLD patients	
				Adjusted OR ^a	95% CI	Adjusted OR ^a	95% CI
<i>CYP1A2</i> ^b							
M/M	13 (6.2)	19 (6.9)	37 (9.7)	1.0	reference	1.0	reference
M/W	75 (35.9)	106 (38.5)	140 (36.7)	0.9	(0.2-4.6)	1.6	(0.7-3.3)
W/W	121 (57.9)	150 (54.5)	204 (53.5)	1.4	(0.3-7.0)	1.8	(0.9-3.7)
<i>NAT2</i>							
Slow ^c	17 (8.1)	25 (9.1)	35 (9.2)	1.0	reference	1.0	reference
*5/*5	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)				
*5/*6	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.5)				
*5/*7	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)				
*6/*6	5 (2.4)	5 (1.8)	16 (4.2)				
*6/*7	6 (2.9)	15 (5.5)	12 (3.1)				
*7/*7	2 (1.0)	3 (1.1)	4 (1.0)				
Intermediate ^c	97 (46.4)	120 (43.6)	168 (44.1)	1.0	(0.3-3.7)	1.3	(0.7-2.7)
*4/*5	8 (3.8)	11 (4.0)	12 (3.1)				
*4/*6	44 (21.1)	73 (26.5)	105 (27.6)				
*4/*7	45 (21.5)	36 (13.1)	51 (13.4)				
Rapid ^c	95 (45.5)	130 (47.3)	178 (46.7)	0.8	(0.2-2.9)	1.4	(0.7-2.7)
*4/*4	95 (45.5)	130 (47.3)	178 (46.7)				

^a Adjusted for sex, age category (40-49, 50-59, 60-69, and 70-79 years), heavy drinking history, smoking habit (current smokers and others), HBsAg, and HCVAb. ^b M and W mean the mutant allele (-2964A) and the wild-type allele (-2964G), respectively. ^c Acetylator phenotype predicted from the *NAT2* genotype.

Table 4 Adjusted odds ratios (and 95% confidence intervals) of HCC according to the combination of the *CYP1A2* and *NAT2* genotypes and current smoking status

Factor 1	Factor 2	HCC cases vs. hospital controls			HCC cases vs. CLD patients		
		No. of cases/ controls	Adjusted OR ^a	95% CI	No. of cases/ controls	Adjusted OR ^a	95% CI
<i>CYP1A2</i> genotype ^b Current smoking							
M/M+W/M	No	64/99	1.0	reference	64/125	1.0	reference
M/M+W/M	Yes	24/26	1.7	(0.5-5.8)	24/52	1.2	(0.6-2.4)
W/W	No	76/109	1.5	(0.7-3.4)	76/170	0.9	(0.6-1.3)
W/W	Yes	45/41	2.8	(0.9-8.4)	45/34	4.5	(2.2-8.9)
		$P_{\text{interaction}}^c = 0.91$			$P_{\text{interaction}}^c < 0.01$		
<i>NAT2</i> genotype ^d Current smoking							
Slow+Intermediate	No	79/108	1.0	reference	79/159	1.0	reference
Slow+Intermediate	Yes	35/37	1.8	(0.6-5.3)	35/44	2.8	(1.5-5.5)
Rapid	No	61/100	0.8	(0.3-1.7)	61/136	1.1	(0.7-1.7)
Rapid	Yes	34/30	1.5	(0.5-4.7)	34/42	2.5	(1.3-4.7)
		$P_{\text{interaction}}^c = 0.87$			$P_{\text{interaction}}^c = 0.57$		
<i>NAT2</i> genotype ^d <i>CYP1A2</i> genotype ^b							
Slow+Intermediate	M/M+W/M	46/59	1.0	reference	46/95	1.0	reference
Slow+Intermediate	W/W	68/86	1.4	(0.5-3.7)	68/108	1.3	(0.8-2.2)
Rapid	M/M+W/M	42/66	0.7	(0.3-2.0)	42/82	1.2	(0.7-2.1)
Rapid	W/W	53/64	1.3	(0.5-3.5)	53/96	1.4	(0.8-2.3)
		$P_{\text{interaction}}^c = 0.77$			$P_{\text{interaction}}^c = 0.72$		

^a Adjusted for sex, age category (40-49, 50-59, 60-69, and 70-79 years), heavy drinking history, HBsAg, and HCVAb. ^b M and W mean the mutant and wild-type alleles, respectively. ^c Based on the statistical significance of the interaction term (Wald test) for the factors 1 and 2 in the logistic model. ^d Predicted acetylator phenotype is shown.

Table 5 Adjusted odds ratios (and 95% confidence intervals) of HCC for 10 pack-year increase of smoking in the specified time period by the *CYP1A2* genotype: 209 HCC cases versus 381 CLD patients

Period	M/M+W/M ^{a,b}		W/W ^{a,c}		<i>P</i> _{interaction} ^e
	Adjusted OR ^d	95% CI	Adjusted OR ^d	95% CI	
Lifetime	1.0	(0.9-1.2)	1.0	(0.9-1.2)	0.58
Last 30 years	1.1	(0.9-1.4)	1.1	(0.9-1.3)	0.20
Last 20 years	1.1	(0.8-1.5)	1.3	(1.0-1.7)	0.04
Last 15 years	1.0	(0.7-1.6)	1.6	(1.1-2.4)	<0.01
Last 10 years	1.0	(0.5-2.0)	2.7	(1.4-5.2)	<0.01
Last 5 years	1.2	(0.3-4.2)	10.4	(2.7-39.8)	<0.01

^aM and W mean the mutant and wild-type alleles, respectively. ^bBased on 88 HCC cases and 177 CLD patients. ^cBased on 121 HCC cases and 204 CLD patients. ^dAdjusted for sex, age category (40-49, 50-59, 60-69, and 70-79 years), heavy drinking history, HBsAg, and HCVAb. ^eBased on the statistical significance of the interaction term (Wald test) for pack-years and the *CYP1A2* genotype in the logistic model.

Table 6 Adjusted odds ratios (and 95% confidence intervals) of HCC according to pack-years of smoking in the last 5 years and the *CYP1A2* genotype: 209 HCC cases versus 381 CLD patients

Pack-years	M/M+W/M ^a			W/W ^a			<i>P</i> _{interaction}
	No. of cases/controls	Adjusted OR ^b	95% CI	No. of cases/controls	Adjusted OR ^b	95% CI	
0	62/122	1.0	reference	73/163	0.9	(0.6-1.4)	
1-4	13/24	1.2	(0.5-3.0)	21/23	2.6	(1.1-5.8)	0.14 ^c
5+	13/31	1.2	(0.5-2.9)	27/18	5.5	(2.3-13.0)	<0.01 ^c
		<i>P</i> _{trend} = 0.42			<i>P</i> _{trend} < 0.01		<0.01 ^d

^aM and W mean the mutant and wild-type alleles, respectively. ^bAdjusted for sex, age category (40-49, 50-59, 60-69, and 70-79 years), heavy drinking history, HBsAg, and HCVAb. ^cBased on the statistical significance of each interaction term (Wald test) for pack-years and the *CYP1A2* genotype in the logistic model. ^dBased on the likelihood ratio test for a set of the interaction terms for pack-years and the *CYP1A2* genotype in the logistic model.

病院受診者集団における C 型肝炎ウイルス感染者の病態および予後に関する疫学研究
—研究方法と進捗状況—

分担研究者 廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授

研究要旨

C 型肝炎ウイルス（HCV）感染者における肝疾患の病態・予後に関する検討を行うため、新規の疫学研究を実施している。対象は病院を受診する HCV 感染患者（HCV-RNA 陽性者）である。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、血清中の各種バイオマーカーを測定する。さらに同意が得られた少数例においては全血より DNA を抽出し、遺伝子多型を解析する。これらの要因と登録時の肝疾患活動度・進展度の関連について、横断研究デザインによる検討を行う。その後、前向きコホート研究デザインにより、肝細胞癌および肝疾患関連死亡に対する予測因子を解明する。

2005 年 8 月 1 日より、大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科外来において対象者の登録を開始した。2007 年 2 月 23 日現在、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。

本年度はベースラインデータを用いた横断研究を実施し、その結果は本報告書にて別途詳述している。次年度はコホートの拡大を行うとともに、横断研究の手法による検討をさらに進める予定である。

研究協力者

- ・ 福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 助手）
- ・ 大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 助手）
- ・ 佐々木 八千代（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生）
- ・ 田守 昭博（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学 講師）
- ・ 榎本 大（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学 病院講師）
- ・ 西口 修平（兵庫医科大学内科学肝・胆・膵科 教授）

共同研究者

- ・ 佐々木 敏（独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム プログラムリーダー）

A. 研究目的

本邦における肝細胞癌の年齢調整罹患率は国際的に見ても高く¹⁾、約 70%が C 型肝炎ウイルス（HCV）感染に起因するとされている²⁾。近年は、海外においても HCV 関連肝細胞癌の罹患率および死亡率の上昇が示唆されている^{3,4)}。しかし、対象を HCV 感染者に限定した過去の研究は、主たる目的をインターフ

ェロン等の治療効果の評価におく臨床研究が圧倒的に多く、曝露変数として生活習慣・生活環境要因に着目した疫学研究はごくわずかである。

これらの点を踏まえ、我々は先行研究として「C型慢性肝疾患患者における肝細胞癌のリスク要因に関する症例・対照研究」を実施した。その結果、HCV関連の肝細胞癌に対し、①飲酒による有意なリスク上昇を認めず⁵⁾、②肝疾患指摘後のコーヒー摂取がリスクを低下⁶⁾、③肝疾患指摘後の夜食摂取がリスクを低下(論文投稿中)、等の関連を得た。しかし、研究デザインそのものが有する限界のため、解釈が困難な点も生じた。

今回、先行研究よりも少ないバイアスをもって、HCV感染者における肝疾患の病態・予後に関する検討を行うため、新たな疫学研究を実施している。対象は病院を受診するHCV感染者である。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、血清中の各種バイオマーカーを測定する。さらに同意が得られた少数例においては全血よりDNAを抽出し、遺伝子多型を解析する。これらの要因と登録時の肝疾患活動度・進展度の関連について、横断研究デザインによる検討を行う。その後、前向きコホート研究デザインにより、肝細胞癌および肝疾患関連死亡に対する予測因子の解明に取り組む。

B. 研究方法

1) 対象集団(コホート)の設定

大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科外来を受診するHCV-RNA陽性者(新患およびすでに通院中の患者)を対象者の候補とする。

除外基準は、①他の肝疾患を合併している者(B型肝炎ウイルス感染、自己免疫性肝炎、原

発性胆汁性肝硬変、特発性門脈圧亢進など)、②すでに肝細胞癌を発生した者、③インターフェロン投与中の者、④その他主治医が不適当と判断した者、とする。

本研究について文書による同意を得た者を、対象者として登録する。

2) 登録時の情報収集

【生活習慣・生活環境等に関する情報】

自記式質問票により収集する。特に食習慣については、すでに妥当性が検証されている、佐々木らの「簡易版自記式食事歴法質問調査票(brief-type self-administered diet history questionnaire: BDHQ)」を使用する。曝露要因として着目した項目は、以下の通りである。

- ① 肝疾患、非A非B肝炎、C型肝炎の初回指摘時年齢
- ② 疾病保有状況および治療状況
- ③ 輸血歴、手術歴、血液製剤投与歴、針治療歴、不潔針による静脈注射歴、刺青歴
- ④ 生活習慣(飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣、食習慣など)
- ⑤ 生活環境(職歴、学歴、疲労状況など)

【臨床情報】

診療録より転記する。

- ① 理学所見(肝性脳症、腹水、黄疸の有無)
- ② 血液検査所見
- ③ 腹部超音波所見
- ④ 胃内視鏡所見
- ⑤ インターフェロン治療歴
- ⑥ 投薬状況

【保存用血清中のバイオマーカー】

登録時に全血約10ccを採取し、鉄動態、抗HBc抗体、抗酸化物質などの各種バイオマー

カーを測定する。

【遺伝情報】

登録時に全血約 10cc を採取して DNA を抽出し、主として鉄代謝に関連する遺伝子多型を解析する。

3) 追跡

コホートの設定後、個々の対象者を 2 年毎に追跡する。

4) 統計解析

【横断研究】

ベースラインデータにより、肝疾患活動度・進展度と関連する要因の検討を行う。ロジスティック回帰モデルにより、各要因のオッズ比および 95%信頼区間を算出する。

【コホート研究】

肝細胞癌および肝疾患関連死亡を結果指標とし、各々に対する予測因子を検討する。Cox の比例ハザードモデルにより、各要因のハザード比および 95%信頼区間を算出する。

(倫理面に関する配慮)

各種の情報収集および試料の採取にあたっては、文書による説明を行い、文書による同意を得る。また、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保障する。

本研究計画は、「疫学研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則し、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会において承認された。

C. 研究結果 (進捗状況)

2005 年 8 月 1 日より、大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科外来において対象者の登録を開始した。2007 年 2 月 23 日現在、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。

本年度は、ベースライン時データによる横断研究を実施した。解析結果は本報告書に別途詳述している。

D. 考察

わが国における C 型慢性肝疾患のおよそ 70% は、ウイルス学的に難治性である genotype 1b である。近年、持続製剤であるペグインターフェロンに核酸誘導体であるリバビリンを併用して 1 年間投与することにより、持続的ウイルス排除を得られる可能性が上昇したものの、約半数においては効果を得られないのが現状である。このような症例に対しては、肝疾患の進展を極力抑制し、その後の肝細胞癌発生および肝不全を阻止することが必要であるが、生活習慣・生活環境の観点からの効果的な予防法については論拠が蓄積されていない。

本研究により、難治性 C 型慢性肝疾患患者における病態および予後の改善に効果的な方策を、生活習慣・生活環境の面から案出しようと期待できる。特に食習慣については、BDHQ の使用により微量元素を含めた各種栄養素の摂取量を推定できるため、より詳細な検討が可能である。さらに、病院受診者集団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。

本研究では、先行の症例・対照研究で主として検討した飲酒、コーヒー摂取、夜食摂取といった曝露要因に加え、鉄代謝にも着目している。近年、HCV 感染者のうち肝障害の活動性が高

い者では、肝組織における鉄過剰状態が関与していることが示唆されている^{7,8)}。また、鉄過剰状態が肝細胞癌のリスク要因となることも報告されている⁹⁾。肝組織における鉄過剰状態の代理変数として、BDHQ から推定した鉄摂取量、血清中の鉄やフェリチン濃度などを用い、肝疾患活動度・進展度および各種予後との関連を検討する予定である。さらに、鉄代謝に関連する遺伝子多型の評価も進めてゆく。

大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科外来における対象者登録については、今後も可能な限り継続していく。しかし、登録者数の大幅な増加は見込めないことより、次年度は他施設への研究協力依頼を考えている。現在、兵庫医科大学内科学肝・胆・膵科から参加の内諾を得ている。

本研究の最終目標は、HCV 関連の肝細胞癌および肝疾患関連死亡に対する予測因子を解明することである。しかし、C型肝硬変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る。従って、各種結果指標の発生数が十分蓄積されるまでは、横断研究の手法によりベースラインデータを活用し、肝疾患活動度・進展度と関連する要因の検討を進める予定である。

(参考文献)

- 1) Stewart BW, Kleihues P, eds. World Cancer Report. Lyon: IARC Press, 2003.
- 2) Ikai I, Arii S, Ichida T, Okita K, Omata M, Kojiro M, Takayasu K, Nakanuma Y, Makuuchi M, Matsuyama Y, Yamaoka Y. Report of the 16th follow-up survey of primary liver cancer. Hepatol Res 2005; 32: 163-72.
- 3) Deuffic S, Poynard T, Buffat L, Valleron AJ. Trends in primary liver cancer. Lancet 1998; 351: 214-5.
- 4) Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. Gastroenterology 2004; 127: 1372-80.
- 5) Fukushima W, Tanaka T, Ohfuji S, Habu D, Tamori A, Kawada N, Sakaguchi H, Takeda T, Nishiguchi S, Seki S, Shiomi S, Hirota Y. Does alcohol increase the risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C virus infection? Hepatol Res 2006; 34: 141-9.
- 6) 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. Hepatol Res 2006; 36: 201-8.
- 7) Iwasa M, Kaito M, Ikoma J, Kobayashi Y, Tanaka Y, Higuchi K, Takeuchi K, Iwata K, Watanabe S, Adachi Y. Dietary iron restriction improves aminotransferase levels in chronic hepatitis C patients. Hepatogastroenterology 2002; 49: 529-31.
- 8) Iwasa M, Iwata K, Kaito M, Ikoma J, Yamamoto M, Takeo M, Kuroda M, Fujita N, Kobayashi Y, Adachi Y. Efficacy of long-term dietary restriction of total calories, fat, iron, and protein in patients with chronic hepatitis C virus.

Nutrition 2004; 20: 368-71.

- 9) Mandishona E, MacPhail AP, Gordeuk VR, Kedda MA, Paterson AC, Rouault TA, Kew MC. Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in Black Africans. Hepatology 1998; 27: 1563-6.

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

通院中の C 型慢性肝疾患患者における、コーヒー摂取と肝硬変の関連(横断調査)

分担研究者 廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授

研究要旨

近年、コーヒー摂取は、肝細胞癌の発生や肝硬変への進展を抑制する、という報告が散見されるようになった。しかし、現在のところ、コーヒー飲料の違いによる効果の差異については報告がない。

そこで、通院中の C 型慢性肝疾患患者 479 人を対象とした前向きコホート研究の baseline data を用いて、「コーヒー摂取と肝硬変」の関連を検討した。コーヒー摂取に関しては、ドリップコーヒー、インスタントコーヒー、デカフェ・コーヒーに分けて、それぞれの摂取頻度を調査した。結果指標を「腹部超音波所見により診断した肝硬変」と定義し、logistic regression model によりオッズ比(OR)および 95%信頼区間(95%CI)を算出した。その結果、毎日 1 杯以上のコーヒー摂取でオッズ比の低下を認め、この関連は境界域の有意差を示した(OR=0.64; 95% CI: 0.37-1.09)。コーヒー飲料別にみると、ドリップコーヒーでは毎日 1 杯以上の摂取で有意なオッズ比の低下を認め(OR=0.51; 95% CI: 0.26-0.95)、量反応関係も有意であった(Trend P=0.017)。一方、インスタントコーヒー、デカフェ・コーヒーでは関連を認めなかった。

本研究は横断調査であり、因果関係を言及することには限界を有する。この関連の因果性については、時間性が明らかな研究デザインにより検証していく必要がある。

研究協力者

大藤 さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 助手

福島 若葉 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 助手

佐々木八千代 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生

榎本 大 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学 講師

田守 昭博 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学 講師

A. 研究目的

肝細胞癌や肝硬変の原因の多くは、B 型肝炎、C 型肝炎をはじめとした肝炎ウイルス感染である。特に、本邦では C 型肝炎ウイルス感染が肝細胞癌や肝硬変の原因の 80%を占めている。

近年、コーヒー摂取は、肝細胞癌の発生や肝硬変への進展を抑制する、という報告が散見されるようになった(1-8)。我々は先行研究として C 型慢性肝疾患患者を対象とした症例対照研究を実施し、「毎日 1 杯以上のコーヒー摂取習慣が肝細胞癌発生に対するオッズ比を低下させる」という結果を得た(9)。しかし、症例対照研究の有する限界のため、解釈が困難な点も