

生じた。

そこで、通院中の C 型慢性肝疾患患者を対象とし、肝がん・肝硬変・肝疾患関連死亡に対するリスク因子を検討するための前向きコホート研究を実施することとした。ここでは baseline data を用いて「コーヒー摂取と肝硬変」の関連を検討したので報告する。

## B. 研究方法

対象は、2005 年 8 月 1 日以降に大阪市立大学医学部肝胆膵内科を受診した HCV-RNA 陽性者（新患、および通院中の患者）である。このうち、①他の肝疾患（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）を合併している者、②すでに肝細胞癌を発生した者、③IFN 治療中の者、④その他主治医が不適当と判断した者、を除外した。

情報収集は、自記式質問票および医療記録を用いて、登録時に実施した。自記式質問票により収集した項目は、肝疾患指摘からの経過時間、感染ルート、感染からの経過時間、糖尿病・高血圧などの疾病保有および治療状況、飲酒、喫煙、運動、食習慣などの生活習慣、学歴、職歴、性格、疲労などの生活環境、である。医療記録より収集した項目は、肝性脳症、腹水、黄疸などの理学所見、血液検査所見、腹部超音波所見、胃内視鏡所見、IFN 治療歴、投薬状況、である。

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。

(倫理面での配慮)

本研究の実施にあたっては、大阪市立大学大学

院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

単変量解析の結果、毎日 1 杯以上のコーヒー摂取で肝硬変に対するオッズ比が有意に低下しており (OR=0.57; 95%CI: 0.35-0.95)、量反応関係も有意であった (Trend P=0.041)。コーヒー飲料別にみると、ドリップコーヒーでは毎日 1 杯以上の摂取でオッズ比の有意な低下を認めたが (OR=0.45; 95%CI: 0.23-0.81)、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。

性、年齢、飲酒、喫煙状況を調整変数に加えた解析では、毎日 1 杯以上のコーヒー摂取におけるオッズ比の低下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、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。

## D. 考察

近年、コーヒー摂取は肝硬変・肝細胞癌・肝疾患関連死亡を抑制するという報告が相次いでいる。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。このためコーヒーの中に含まれるどの成分が肝疾患の進展に予防的であるかについては、未だ明らかではない。

本研究では、通院中の C 型慢性肝疾患患者において、コーヒー摂取と肝硬変の間に負の関連を認め、この所見は過去の研究結果と一致した。また、特にドリップコーヒーの摂取が肝硬変に対するオッズ比を低下させることを示した。

本研究は横断調査であり、因果関係を言及するには限界を有する。特に肝硬変患者ではカフェインクリアランスが低下したり、慢性的な胃粘膜病変を併発

することが報告されており、このためコーヒーが飲めなくなる可能性が指摘されてきた。従って、本研究で観察された負の関連が reverse causality の結果である可能性も否定できない。しかし、コーヒー飲料別の検討において、ドリップコーヒーだけに認めた特異的なオッズ比の低下は、reverse causality の結果生じたものであるとは解釈しがたい。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。

## E. 結論

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。毎日 1 杯以上のコーヒー摂取はオッズ比の低下を示した。コーヒー飲料別にみると、ドリップコーヒーでは毎日 1 杯以上で有意なオッズ比の低下を示したが、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には限界を有する。しかし、ドリップコーヒーだけに認めた特異的なオッズ比の低下は、reverse causality の結果生じたものであるとは解釈しがたい。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。

## 参考文献

- 1) Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, and Tsugane S. Influence of Coffee Drinking on Subsequent Risk of Hepatocellular Carcinoma: Prospective Study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 293-300.
- 2) Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S et al. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: Pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 2005; 116: 150-154.
- 3) Gelatti U, Covolo L, Franceschini M et al. Brescia HCC Study Group. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol*. 2005; 42: 528-34.
- 4) Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A et al. Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? *Br J Cancer* 2002; 87: 956-959.
- 5) Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, Nose T, Yoshimura T, Suzuki H, Sakata R, Fujita Y, Ichikawa S, Iwai N and Tamakoshi A for the JACC Study Group. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer* 2005; 93, 607-610.
- 6) Corrao G, Zambon A, Bagnardi V, D'amicis A, Klatsky A, and Collanorative Sidecir Group. Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 458-465.
- 7) Gallus S, Tavani A, Negri E, and Vecchia CL. Does coffee protect against liver cirrhosis? *Ann Epidemiol* 2002; 12: 202-205.
- 8) Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'Amicis A, Arico S, Orio F and The Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 657-664.
- 9) 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.

F. 健康危険情報:なし

G. 研究発表:なし

論文発表:なし

H. 知的財産権の出願・登録状況:なし

表1. コーヒー飲料と肝硬変の関連

変数	カテゴリー	肝硬変		肝硬変以外		単変量解析		多変量解析※	
		US Score ≥ 4.5 n ( % )	US Score < 4.5 n ( % )	OR ( 95%CI )	P-value	OR ( 95%CI )	P-value		
コーヒー	飲まない	37 ( 39 )	110 ( 29 )	1.00		1.00		1.00	
	週に6杯以下 毎日1杯以上	19 ( 20 ) 39 ( 41 )	76 ( 20 ) 197 ( 51 )	0.72 ( 0.38-1.34 ) 0.57 ( 0.35-0.95 ) (Trend P=0.041)	0.309 0.030	0.81 ( 0.42-1.54 ) 0.64 ( 0.37-1.09 ) (Trend P=0.118)	0.533 0.099		
ドリップコーヒー	飲まない	71 ( 74 )	211 ( 55 )	1.00		1.00		1.00	
	週に6杯以下 毎日1杯以上	11 ( 11 ) 14 ( 15 )	79 ( 21 ) 93 ( 24 )	0.41 ( 0.20-0.79 ) 0.45 ( 0.23-0.81 ) (Trend P=0.003)	0.012 0.011	0.50 ( 0.24-0.98 ) 0.51 ( 0.26-0.95 ) (Trend P=0.017)	0.053 0.040		
インスタントコーヒー	飲まない	54 ( 57 )	209 ( 55 )	1.00		1.00		1.00	
	週に6杯以下 毎日1杯以上	16 ( 17 ) 25 ( 26 )	55 ( 14 ) 119 ( 31 )	1.11 ( 0.57-2.04 ) 0.80 ( 0.47-1.34 ) (Trend P=0.490)	0.756 0.399	1.13 ( 0.57-2.14 ) 0.84 ( 0.48-1.43 ) (Trend P=0.620)	0.716 0.522		
デカフェ・コーヒー	飲まない	92 ( 96 )	371 ( 97 )	1.00		1.00		1.00	
	飲む	4 ( 4 )	12 ( 3 )	1.34 ( 0.37-3.96 )	0.615	1.24 ( 0.33-3.75 )	0.724		

※性、年齢、飲酒、喫煙で調整。

通院中の C 型慢性肝炎患者における、摂取栄養素と肝硬変の関連(横断研究)

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

一般住民を対象とした研究では、抗酸化物質による肝臓発生のリスク低下が示唆されている。しかし、C 型慢性肝炎患者における抗酸化物質の効果については未だ明らかでない。そこで 2005 年 8 月 1 日から 2006 年 7 月 31 日の期間に大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科を受診した HCV-RNA 陽性者を対象に、摂取栄養素(主要栄養素、ビタミンなど)と肝硬変発生の関連について検討した。各種栄養素の摂取量は、簡易版自記式食事歴法質問票 BDHQ の結果から算出し、密度法によるエネルギー補正を行った。また、摂取量により全体を 3 群に分け、最も少ない摂取群に対する各群のオッズ比と 95%信頼区間をロジスティック回帰モデルにより算出した。その結果、水分摂取量が多いほどオッズ比は低下し、ショ糖摂取量が多いほどオッズ比は上昇していた。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が、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。本調査は横断研究であるため、因果関係を言及するには限界を有する。今後、本研究で得られた関連について、時間性が明らかな研究デザインにより検討していく予定である。

研究協力者

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

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

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

が肝細胞癌や肝硬変の原因の 80%を占めている。

現在まで、肝細胞癌や肝硬変に対する肝炎ウイルス以外のリスク因子を検討するため、さまざまな研究が実施されてきた。例えば、一般住民を対象とした研究では、抗酸化物質による肝臓発生リスクの低下が示唆されている。しかし、C 型慢性肝炎患者における抗酸化物質の効果については未だ明らかでない。そこで、通院中の C 型慢性肝炎患者を対象とした前向きコーホート研究の baseline data を用いて、「摂取栄養素と肝硬変」の関連を検討したので報告する。

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

B. 方法

対象は、2005 年 8 月 1 日以降に、大阪市

立大学医学部付属病院肝胆膵内科を受診した HCV-RNA 陽性者(新患または通院中の患者)である。除外基準は、①他の肝疾患(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、特発性門脈圧亢進症など)を合併している者、②すでに肝細胞癌を発生した者、③IFN 治療中の者、④その他主治医が不適当と判断した者、とした。

情報収集は、食習慣に関する質問票(簡易版自記式食事歴法質問票 BDHQ)、生活習慣に関する質問票(自記式)、疲労に関する質問票(自記式)、および医療記録(臨床情報)を用いて、登録時に実施した。

結果指標は「腹部超音波所見により診断した肝硬変(US score 4.5 以上)」と定義し、各種栄養素の摂取量との関連を検討した。

各種栄養素の摂取量は、簡易版自記式食事歴法質問票 BDHQ の結果から算出し、密度法によるエネルギー補正を行った。また、摂取量により全体を3群に分け、最も少ない摂取群に対する各群のオッズ比と95%信頼区間をロジスティック回帰モデルにより算出した。

(倫理面での配慮)

本研究の実施にあたっては、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

### C. 結果

2005年8月1日から2006年7月31日の間に、665人が登録され、508人から回答が得られた(回収率:76%)。このうち、各種栄養素の情報と腹部超音波所見の情報が得られた476人を解析対象とした。肝硬変を呈した患者は95人(20%)であった。

主要栄養素と肝硬変の関連を表1に示す。

単変量解析では、水分摂取量 1026g 以上で有意なオッズ比の低下(OR=0.48)、シヨ糖摂取量 149.8g 以上で有意なオッズ比の上昇(OR=1.86)を認め、それぞれ量反応関係も有意であった。また、炭水化物摂取量 151.8g 以上で境界域の関連が認められた(OR=1.74)。

性、年齢を調整した解析では、水分摂取量 1026g 以上におけるオッズ比の低下(OR=0.58)、シヨ糖摂取量 149.8g 以上におけるオッズ比の上昇(OR=1.71)、および各々の量反応関係は境界域の有意差を示した。炭水化物と肝硬変の関連は明らかではなかった。

ビタミン摂取と肝硬変の関連を表 2-1~表 2-3 に示す。単変量解析では、ビタミン C 摂取量 73.21mg 以上で境界域のオッズ比の上昇を認めた(OR=1.60)。

性、年齢を調整した解析では、ビタミン C 摂取量 73.21mg 以上におけるオッズ比の上昇(OR=1.77)は境界域の有意差を示し、量反応関係も有意であった。

その他の主要栄養素、ビタミンとの関連は認めなかった。

### D. 考察

一般住民を対象とした研究では、抗酸化物質による肝細胞癌発生のリスクの低下が示唆されている。しかし、C型慢性肝疾患患者における抗酸化物質と肝硬変の関連は未だ明らかではない。

本研究では、ビタミン C の摂取量が多いほど肝硬変に対するオッズ比の上昇を認め、過去の報告と相反する結果であった。また、他の抗酸化物質と肝硬変の間には関連を認めなかった。すべての抗酸化物質で同様の効果が認められていないため、本研究で観察されたビタ

ミン C と肝硬変の関連は抗酸化物質の肝臓に対する効果とは考え難い。また、他の研究結果と一致していないため、偶然に観察された、あるいは reverse causality によって観察された可能性も考えられる。

水分摂取、ショ糖摂取と肝硬変の関連については、過去にも報告がない。C 型慢性肝疾患患者に特有のものである可能性も否定できないが、これらの関係については、さらなる研究結果の蓄積が必要であろう。

#### **E. 結論**

通院中の HCV-RNA 陽性者を対象に、主要栄養素、ビタミン摂取と肝硬変の関連について検討した。

抗酸化物質のひとつであるビタミン C の摂取量が多いほど肝硬変に対するオッズ比は高値を示した。本調査は横断研究であるため、因果関係を言及するには限界がある。今後、本研究で得られた関連について、時間性が明らかかな研究デザインにより検討していく予定である。

**F. 健康危険情報:**なし

**G. 研究発表:**なし

論文発表:なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況:**なし

表1. 主要栄養素と肝硬変の関連※

変数	カテゴリー	肝硬変		肝硬変以外		単変量解析		多変量解析※※		
		US Score ≥ 4.5	n (%)	US Score < 4.5	n (%)	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value	
		n (%)		n (%)						
水分(g)	<822	40 (42)	122 (32)	1	1	0.81 (0.48-1.36)	0.424	1	0.85 (0.50-1.44)	0.536
	822-1025	34 (36)	127 (33)	0.48 (0.27-0.85)	0.014	(Trend p=0.016)		0.58 (0.32-1.04)	(Trend p=0.078)	0.071
	1026+	21 (22)	132 (35)							
蛋白質(g)	<34.44	32 (34)	127 (33)	1	1	1.03 (0.60-1.78)	0.909	1	1.15 (0.66-2.01)	0.624
	34.44-40.41	33 (35)	125 (33)	0.91 (0.52-1.58)	0.735	(Trend p=0.779)		1.00 (0.56-1.77)	(Trend p=0.969)	0.987
	40.42+	30 (31)	129 (34)							
脂質(g)	<24.51	36 (38)	122 (32)	1	1	0.77 (0.45-1.32)	0.337	1	0.86 (0.49-1.51)	0.603
	24.51-29.82	30 (32)	131 (34)	0.76 (0.44-1.31)	0.322	(Trend p=0.338)		0.89 (0.50-1.57)	(Trend p=0.692)	0.681
	29.83+	29 (30)	128 (34)							
シヨ糖(g)	<132.3	23 (24)	133 (35)	1	1	1.42 (0.79-2.56)	0.240	1	1.50 (0.83-2.75)	0.182
	132.3-149.7	32 (34)	127 (33)	1.86 (1.07-3.30)	0.031	(Trend p=0.025)		1.71 (0.96-3.09)	(Trend p=0.062)	0.072
	149.8+	40 (42)	121 (32)							
食物纖維(g)	<1.563	26 (27)	134 (35)	1	1	1.60 (0.92-2.79)	0.097	1	1.92 (1.08-3.47)	0.028
	1.563-2.162	38 (40)	120 (32)	1.23 (0.70-2.18)	0.478	(Trend p=0.449)		1.35 (0.73-2.48)	(Trend p=0.342)	0.339
	2.163+	31 (33)	127 (33)							
炭水化物(g)	<134.7	24 (25)	133 (35)	1	1	1.36 (0.77-2.44)	0.296	1	1.41 (0.79-2.57)	0.251
	134.7-151.7	32 (34)	127 (33)	1.74 (1.00-3.07)	0.052	(Trend p=0.044)		1.56 (0.88-2.82)	(Trend p=0.112)	0.130
	151.8+	39 (41)	121 (32)							

※ 摂取エネルギー(密度法)で調整

※※ 性、年齢で調整



表2-1. ビタミンと肝硬変の関連※

変数	カテゴリー	肝硬変		肝硬変以外		単変量解析		多変量解析**	
		US Score ≥ 4.5	US Score < 4.5	US Score ≥ 4.5	US Score < 4.5	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
レチノール(μg)	<97.7	32 (34)	132 (35)	1	1	1	1	1	1
	97.7-161.5	33 (35)	126 (33)	1.06 (0.62-1.83)	0.823	1.13 (0.64-1.99)	0.669		
	161.6+	30 (31)	123 (32)	0.99 (0.57-1.72)	0.973	1.08 (0.61-1.90)	0.794	(Trend p=0.755)	
カロテン(μg)	<887	26 (27)	132 (35)	1	1	1	1	1	1
	887-1543	32 (34)	126 (33)	1.26 (0.72-2.23)	0.424	1.32 (0.74-2.36)	0.350		
	1544+	37 (39)	123 (32)	1.49 (0.86-2.62)	0.156	1.55 (0.88-2.76)	0.133	(Trend p=0.119)	
α-カロテン(μg)	<59.0	27 (28)	132 (35)	1	1	1	1	1	1
	59.0-117.0	32 (34)	128 (34)	1.20 (0.68-2.11)	0.532	1.22 (0.69-2.17)	0.498		
	117.1+	36 (38)	121 (31)	1.42 (0.82-2.49)	0.209	1.47 (0.83-2.60)	0.186	(Trend p=0.166)	
β-カロテン(μg)	<833	27 (28)	132 (35)	1	1	1	1	1	1
	833-1419	33 (35)	125 (33)	1.26 (0.72-2.22)	0.413	1.27 (0.72-2.26)	0.405		
	1420+	35 (37)	124 (32)	1.35 (0.78-2.36)	0.287	1.40 (0.79-2.49)	0.248	(Trend p=0.226)	
ビタミンA(IU)	<985	30 (31)	131 (34)	1	1	1	1	1	1
	985-1690	32 (34)	128 (34)	1.07 (0.62-1.86)	0.803	1.11 (0.63-1.95)	0.717		
	1691+	33 (35)	122 (32)	1.16 (0.67-2.01)	0.595	1.23 (0.70-2.16)	0.481	(Trend p=0.450)	
ビタミンB1(mg)	<0.429	29 (30)	128 (34)	1	1	1	1	1	1
	0.429-0.513	32 (34)	127 (33)	1.09 (0.63-1.91)	0.756	1.27 (0.71-2.28)	0.415		
	0.514+	34 (36)	126 (33)	1.17 (0.68-2.03)	0.576	1.44 (0.80-2.61)	0.227	(Trend p=0.213)	

※ 摂取エネルギー(密度法)で調整

\*\* 性、年齢で調整

表2-2. ビタミンと肝硬変の関連※

変数	カテゴリ	肝硬変		肝硬変以外		単変量解析		多変量解析	
		US Score ≥ 4.5	US Score < 4.5	US Score ≥ 4.5	US Score < 4.5	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
ビタミンB2(mg)	<0.615	34 (36)	126 (33)	1	1	1.16 (0.66-2.05)	0.599	1	1
	0.615-0.775	33 (35)	126 (33)	0.96 (0.56-1.64)	0.875	0.89 (0.50-1.59)	0.698	1.16 (0.66-2.05)	0.599
	0.776+	28 (29)	129 (34)	(Trend p=0.448)	0.414	(Trend p=0.731)	0.698	0.89 (0.50-1.59)	0.698
ナイアシン(mg)	<6.380	37 (38)	122 (32)	1	1	0.79 (0.45-1.37)	0.407	1	1
	6.380-8.178	29 (31)	132 (35)	0.72 (0.42-1.23)	0.229	0.86 (0.49-1.50)	0.589	0.79 (0.45-1.37)	0.407
	8.179+	29 (31)	127 (33)	(Trend p=0.297)	0.288	(Trend p=0.585)	0.589	0.86 (0.49-1.50)	0.589
ビタミンC(mg)	<44.38	26 (27)	132 (35)	1	1	1.33 (0.74-2.42)	0.344	1	1
	44.38-73.20	30 (32)	128 (33)	1.16 (0.66-2.07)	0.606	1.77 (0.99-3.18)	0.055	1.33 (0.74-2.42)	0.344
	73.21+	39 (41)	121 (32)	(Trend p=0.078)	0.093	(Trend p=0.047)	0.055	1.77 (0.99-3.18)	0.055
ビタミンD(μg)	<92.4	34 (36)	125 (33)	1	1	0.84 (0.48-1.46)	0.534	1	1
	92.4-156.0	29 (30)	127 (33)	0.83 (0.48-1.44)	0.503	0.89 (0.51-1.55)	0.676	0.84 (0.48-1.46)	0.534
	156.1+	32 (34)	129 (34)	(Trend p=0.737)	0.702	(Trend p=0.711)	0.676	0.89 (0.51-1.55)	0.676
ビタミンE(mg)	<2.835	32 (34)	128 (34)	1	1	1.05 (0.60-1.85)	0.855	1	1
	2.835-3.668	31 (32)	127 (33)	0.96 (0.55-1.66)	0.889	1.12 (0.63-1.97)	0.703	1.05 (0.60-1.85)	0.855
	3.669+	32 (34)	126 (33)	(Trend p=0.955)	0.999	(Trend p=0.672)	0.703	1.12 (0.63-1.97)	0.703
α-トコフェロール(mg)	<3.926	32 (34)	129 (34)	1	1	1.24 (0.72-2.17)	0.441	1	1
	3.926-4.837	34 (36)	124 (32)	1.09 (0.64-1.87)	0.758	1.02 (0.57-1.81)	0.959	1.24 (0.72-2.17)	0.441
	4.838+	29 (30)	128 (34)	(Trend p=0.757)	0.708	(Trend p=0.909)	0.959	1.02 (0.57-1.81)	0.959

※ 摂取エネルギー(密度法)で調整  
 ※※ 性、年齢で調整

表2-3. ビタミンと肝硬変の関連\*

変数	カテゴリ	肝硬変		肝硬変以外		単変量解析		多変量解析**	
		US Score $\geq$ 4.5 n(%)	US Score $<$ 4.5 n(%)	US Score $\geq$ 4.5 n(%)	US Score $<$ 4.5 n(%)	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
$\beta$ -トコフェロール(mg)	$<$ 0.192	33 (34)	127 (33)	1	1			1	
	0.192-0.239	31 (33)	126 (33)	0.93 (0.54-1.61)	0.805	1.02 (0.58-1.79)	0.935		
	0.240+	31 (33)	128 (34)	0.92 (0.53-1.59) (Trend p=0.801)	0.761	1.07 (0.61-1.88) (Trend p=0.797)	0.821		
$\gamma$ -トコフェロール(mg)	$<$ 4.410	34 (36)	124 (33)	1	1			1	
	4.410-6.149	32 (34)	126 (33)	0.91 (0.53-1.57)	0.745	1.06 (0.61-1.84)	0.838		
	6.150+	29 (30)	131 (34)	0.80 (0.46-1.38) (Trend p=0.449)	0.418	0.96 (0.54-1.70) (Trend p=0.905)	0.876		
$\delta$ -トコフェロール(mg)	$<$ 1.501	35 (37)	123 (32)	1	1			1	
	1.501-2.298	31 (33)	125 (33)	0.86 (0.50-1.48)	0.588	0.94 (0.54-1.63)	0.815		
	2.299+	29 (30)	133 (35)	0.76 (0.44-1.31) (Trend p=0.342)	0.318	0.79 (0.45-1.40) (Trend p=0.456)	0.428		
ビタミンB16(mg)	$<$ 0.768	29 (31)	128 (34)	1	1			1	
	0.768-0.912	27 (28)	131 (34)	0.89 (0.50-1.59)	0.700	1.03 (0.57-1.85)	0.936		
	0.913+	39 (41)	122 (32)	1.39 (0.81-2.38) (Trend p=0.198)	0.234	1.58 (0.90-2.80) (Trend p=0.094)	0.110		
ビタミンB12( $\mu$ g)	$<$ 3.986	38 (40)	121 (32)	1	1			1	
	3.986-6.297	23 (24)	135 (35)	0.54 (0.30-0.94)	0.033	0.54 (0.30-0.96)	0.040		
	6.298+	34 (36)	125 (33)	0.86 (0.51-1.45) (Trend p=0.575)	0.566	0.94 (0.55-1.60) (Trend p=0.810)	0.817		
葉酸( $\mu$ g)	$<$ 151.6	30 (32)	128 (34)	1	1			1	
	151.6-196.5	38 (40)	126 (33)	1.27 (0.74-2.17)	0.389	1.44 (0.83-2.53)	0.195		
	196.6+	27 (28)	127 (33)	0.89 (0.50-1.58) (Trend p=0.755)	0.694	0.98 (0.54-1.78) (Trend p=0.995)	0.950		

※ 摂取エネルギー(密度法)で調整

※※ 性、年齢で調整

通院中の C 型慢性肝疾患患者における、夜食摂取と肝細胞癌の関連(症例対照研究)

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

肝硬変患者は栄養不良状態を呈することが多く、栄養不良状態を呈した者では生存率が低下すると報告されている。夜食摂取などの栄養補助療法が肝硬変患者の栄養状態を改善させることは判っているが、夜食摂取が肝細胞癌発生リスクに及ぼす影響については未だ明らかではない。

そこで、夜食摂取と肝細胞癌発生との関連について検討するため、症例対照研究を実施した。本研究の対象者は、登録期間(2001年11月1日~2002年1月31日)に大阪市立大学医学部附属病院を受診した C 型慢性肝疾患患者である。このうち登録日より過去3年以内に初めて肝細胞癌と診断された患者73人を症例とした。対照は各症例に対して年齢・性別・初診日をマッチさせた患者253人とした。夜食は「睡眠前2時間以内の軽食か食事」と定義し、肝臓病を初めて指摘された後の夜食習慣について調査した。解析には conditional logistic regression model を用いて、夜食の肝細胞癌に対するオッズ比(OR)、および95%信頼区間を算出した。その結果、夜食摂取による有意なオッズ比の低下を認め(OR=0.08; 95%CI: 0.01-0.48)、頻度別にみると量反応関係も有意であった(Trend P=0.032)。また、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。

以上の結果より、夜食は肝細胞癌発生に対して予防効果を持つ可能性が示唆された。

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

肝硬変が進行すると、代謝異常などにより蛋白質・エネルギーの栄養不良を認めることが多いが(1-3)、栄養不良を呈した者では生存率が低下すると報告されている(4-7)。特に夜間の飢餓状態が肝疾患悪化の potential factor であるかもしれないと報告した論文もある(8,9)。

夜間の飢餓状態を改善し、肝疾患の悪化を抑制するために、経口アミノ酸製剤(10-14)や夜食摂取(8, 15-17)といった栄養補助療法が開発されてきた。これらの栄養補助療法は肝硬変患者において種々の栄養指標を改善させることが示されている。しかし、こ

これらの栄養補助療法と肝細胞癌発生との関連については報告が少ない。

そこで、hospital-based case control study を実施し、「夜食摂取と肝細胞癌発生の関連」について検討した。

## B. 研究方法

対象は、登録期間(2001年11月1日～2002年1月31日)に大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科を受診したC型慢性肝疾患患者である。このうち、①他の肝疾患(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)を合併している者、②すでに肝細胞癌を発生していた者、③その他主治医が不相当と判断した者(例:肝不全、HCC末期状態など)、を除外した。

これらの対象者から、登録日より過去3年以内に初めて肝細胞癌と診断された患者86人を症例として選出した。対照は、各症例に対して性・年齢(±2歳)・初診日(±2年)をマッチさせた患者とし、最大5人まで選出した。

情報収集は、自記式質問票および医療記録を用いて、2002年6月1日から2002年12月31日に実施した。自記式質問票により収集した項目は、既往歴、肝疾患の指摘年齢、肝疾患の家族歴と、喫煙、飲酒、夜食習慣、職業、運動、などの生活習慣である。医療記録により収集した項目は、初診時の腹部超音波所見、各種血液検査所見、IFN治療歴、である。

夜食は「睡眠前2時間以内の軽食または食事」と定義し、肝疾患指摘後の夜食習慣の有無、摂取頻度、主に摂取した食品名について調査した。解析では、対照群の分布に応じて夜食摂取頻度を3分割した。

症例と対照の特性比較の解析には、 $\chi^2$  test と student t-test を用いた。肝細胞癌に対するオッズ

比(OR)と95%信頼区間(95%CI)の算出には、conditional logistic regression model を用いた。

さらに、初診時の「腹部超音波所見:US Score」、 「albumin 値」で層化した subgroup analysis を行い、夜食の効果が肝疾患の進行度や栄養状態により異なるかどうかを検討した。層化に用いた cut off 値は全体の分布の中央値とした。subgroup analysis では unconditional logistic regression model を使用し、3種類のマッチング因子を調整変数に加えた。

統計解析には SAS version 8.2 (SAS Institute Inc.)を用いた。

(倫理面での配慮)

本研究の実施にあたっては、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

合計326人(症例:73、対照:253)を解析対象とした(回答率:94%)。

Table 1 に症例と対照の特性比較を示す。マッチング因子である年齢、性、初診日からの経過期間は、症例と対照で似通った分布を示した。一方、症例は対照と比べ、肝疾患指摘からの経過期間が有意に長かった( $P=0.011$ )。また、症例は肝疾患の家族歴を有するものが多く( $P=0.069$ )、インターフェロン治療を受けたものは少なかった( $P=0.072$ )。血液検査所見および腹部超音波所見によると、症例は対照と比べて、初診時に肝疾患が進展していたことが示唆された。

Table 2 に夜食摂取と肝細胞癌の関連を示す。特性比較で差を認めたと変数を調整変数とし、多変量解析を行なった結果、夜食摂取は肝細胞癌に対して有意なオッズ比の低下を示した(OR=0.08; 95%CI: 0.01-0.48)。摂取頻度を検討したところ、量反応関係

も有意であった (Trend P=0.009)。しかし、夜食摂取習慣を有する人数が少なかったため、食品別の関連を検討することができなかった。

Table 3 には、初診時の「腹部超音波所見: US Score」や「albumin 値」で層化した subgroup analysis の結果を示す。US Score による層化解析の結果、US Score  $\geq 3.5$  では、夜食摂取によるオッズ比の低下は境界域の有意差を示した (OR=0.39; 95% CI: 0.11-1.37)。頻度別にみると、週 4 回以上摂取のオッズ比は境界域の有意差をもって低下し (OR=0.10; 95%CI: 0.01-1.14)、量反応関係も示唆された (Trend P=0.069)。

Albumin 値による層化解析の結果、albumin level  $\geq 4.0$ g/dl では夜食摂取と HCC の関連を認めなかった。一方、albumin level  $< 4.0$ g/dl では夜食摂取と肝細胞癌とは負の関連を示し (OR=0.16; 95%CI: 0.03-0.85)、量反応関係も有意であった (Trend P=0.037)。

#### D. 考察

本研究は、夜食摂取の肝細胞癌に対するオッズ比の低下を示した。過去には、栄養介入が肝細胞癌の再発率を減少させたと報告した無作為化比較対照試験 (18, 19)、BCAA 製剤を多く摂取するほど human HCC cell の増殖が抑制されたという実験研究の報告がある (20)。本研究結果はこれらと矛盾しない。

このメカニズムについて、栄養不良が肝硬変の予後悪化と関連 (4-9)、夜食や睡眠前の BCAA 摂取がエネルギー不良状態を改善 (10-17)、といった過去の研究結果を考慮すると、次の様に推定される。つまり、夜食は栄養不良状態・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、その結果として肝細胞癌の発症を低下させた可能性がある。

ただし、本研究は通院中の C 型慢性肝疾患患者

を対象としたものであるため、本研究結果が他の肝疾患患者においても当てはまるかどうかは不明である。

さらに、本研究の結果は reverse causality の結果観察されたものである可能性がある。症例群では病気の進展に伴う食欲低下が生じ、このため夜食を摂取できなかったかもしれない。これにより、夜食摂取が肝細胞癌に対するオッズ比を低下させるという見かけ上の関連を生じた可能性は否定できない。

また、夜食摂取は他の生活因子の代理変数であるのかもしれない。しかし、夜食摂取と肝細胞癌の関連は肝疾患重症度、BMI、糖尿病などの交絡因子の影響を調整した結果得られたものである。さらに、飲酒や喫煙状況を調整因子に含めた場合でも、結果はほとんど変わらなかった。一方、過去には、ビタミン B や K が肝細胞癌の発症リスクを低下させているかもしれないという報告がある (21, 22)。夜食摂取はビタミン摂取量や一日摂取カロリーとも関連している可能性があり、これらの関連を検証するためにはさらなる研究が必要である。

#### E. 結論

通院中の C 型慢性肝疾患患者を対象とした症例対照研究の結果、夜食摂取は肝細胞癌の発症と負の関連を示した。特に、栄養不良状態を呈した患者で、この関連は顕著であった。これらの関連の因果性については、さらなる研究結果の蓄積が必要である。後向き研究では reverse causality の可能性が否定できないため、今後は前向きコホート研究によりこれらの関連を詳細に検討していく予定である。

#### 参考文献

1) Plauth M, Merli M, Kondrop J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. Clin Nutr 1997;

- 16: 43-55.
- 2) Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 1997; 27: 239-247.
  - 3) Muller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Burger M, Korber J, Schmidt FW. Energy Expenditure and Substrate Oxidation in Patients with Cirrhosis: The Impact of Cause, Clinical Staging and Nutritional State. *Hepatology* 1992; 15: 782-794.
  - 4) Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Pascoli LD, Boffo G, Caregaro L. Nutrition and Survival in Patients With Liver Cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445-450.
  - 5) Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T, Ohnishi H, Moriwaki H. Prognostic Value of Energy Metabolism in Patients With Viral Liver Cirrhosis. *Nutrition* 2002; 18: 229-234.
  - 6) Merli M, Riggio O, Dally L, and PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). Does Malnutrition Affect Survival in Cirrhosis? *Hepatology* 1996; 23: 1041-1046.
  - 7) O'Keefe SJ, El-Zayadi AR, Carraher TE, Davis M, Williams P. Malnutrition and Immuno-incompetence in Patients with liver disease. *Lancet* 1980; 20: 615-617.
  - 8) Nakaya Y, Harada N, Kakui S, Okada K, Takahashi A, Inoi J, Ito S. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture. *J Gastroenterol* 2002; 37: 531-536.
  - 9) Moriwaki H, Tajika M, Miwa Y, Kato M, Yasuda I, Shiratori Y, Okuno M et al. Nutritional pharmacotherapy of chronic liver disease: from support of liver failure to prevention of liver cancer. *J Gastroenterol* 2000; 35 (suppl 12): 13-17.
  - 10) Okamoto M, Sakaida I, Tsuchiya M, Suzuki C, Okita K. Effect of a late evening snack on the blood glucose level and energy metabolism in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2003; 27: 45-50.
  - 11) Yamauchi M, Takeda K, Sakamoto K, Ohata M, Toda G. Effect of oral branched chain amino acid supplementation in the late evening on the nutritional state of patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2001; 21: 199-204.
  - 12) Fukushima H, Miwa Y, Ida E, Kuriyama S, Toda K, Shimomura Y, Sugiyama A et al. Nocturnal Branched-Chain Amino Acid Administration Improves Protein Metabolism in Patients With Liver Cirrhosis: Comparison With Daytime Administration. *J Parent Enteral Nutr* 2003; 27: 315-322.
  - 13) Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, Okita K. The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2005; in press.
  - 14) Donaghy A. Issues of malnutrition and bone disease in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17: 462-466.
  - 15) Chang WK, Chao YC, Tang HS, Lang HF, Hsu CT. Effect of Extra-Carbohydrate Supplementation in the Late Evening on Energy Expenditure and Substrate Oxidation in Patients With Liver Cirrhosis. *J Parent Enteral Nutr* 1997; 21: 96-99.
  - 16) Zillikens MC, Berg JWO, Wattimena JTD, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. *J Hepatol* 1993; 17: 377-383.
  - 17) Miwa Y, Shiraki M, Kato M, Tajika M, Mohri H, Murakami N, Kato T et al. Improvement of fuel metabolism by nocturnal energy supplementation in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2000; 18: 184-189.
  - 18) Matsui Y, Uhara J, Satoi S, Kaibori M, Yamada H,

Kitade H, Imamura A et al. Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: a prospective cohort study. *J Hepatol.* 2002; 37: 78-86.

19) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, Tanaka T et al., for the Hepatoma Prevention Study Group. Prevention of Second Primary Tumors by an Acyclic Retinoid, Polyprenoic Acid, in patients with Hepatocellular Carcinoma. *N Eng J Med* 1996; 334: 1561-1567.

20) Sugiyama K, Yu L, Nagasue N. Direct Effect of Branched-Chain Amino Acids on the Growth and Metabolism of Cultured Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Nutr Cancer* 1998; 31: 62-68.

21) Corrao G, Torchio P, Zambon A, D'Amicis A, Lepore AR, Orio F, and The Provincial group for The Study of Chronic Liver Disease. Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: A case-control study. *Ann Epidemiol.* 1998; 8(3): 154-159.

22) Habu D, Shiomi S, Tamori A, Takeda T, Tanaka T, Kubo S, Nishiguchi S. Role of Vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. *JAMA* 2004; 292(3): 358-361.

**F. 健康危険情報:** なし

**G. 研究発表:** なし

論文発表: Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, Takeda T, Seki S, Kawada N, Nishiguchi S, Shiomi S and Hirota Y. Late evening meal and development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* (投稿中)

**H. 知的財産権の出願・登録状況:** なし



Table 1 Comparison of Selected Characteristics between Cases and Controls.\*

Characteristics	Case (N=73)	Control (N=253)	P value
Age, yrs	69 (65-73)	69 (65-72)	0.389
Gender, %			
Male	47	52	0.434
Duration until beginning of the study, yrs			
from first OCUH <sup>†</sup> visit	7 (4-9)	7 (4-9)	0.289
from first identification of liver disease	17 (12-26)	13 (10-21)	0.011
Family history of liver diseases, %			
Present	38	27	0.069
Interferon therapy, %			
Present	25	36	0.072
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22 (21-26)	23 (21-25)	0.986
Platelet count, ×10 <sup>4</sup> /μl	11 (8-15)	16 (12-20)	0.000
Aspartate aminotransferase, IU/L	86 (59-112)	67 (43-101)	0.003
Albumin, g/dl	3.8 (3.6-4.1)	4.1 (3.9-4.3)	0.000
Alpha-fetoprotein, ng/ml	15 (7-36)	5 (4-11)	0.000
Fasting blood sugar, mg/dl	100 (94-118)	98 (92-108)	0.066
US score	4.0 (3.0-5.5)	3.0 (2.0-3.5)	0.000

\* Data are expressed as median (inter-quartile range) unless otherwise indicated.

<sup>†</sup> OCUH, Osaka City University Hospital.

Table 2 Odds Ratio for Hepatocellular Carcinoma According to Level of Frequency Intake of Late Evening Meal: Japan.

Characteristics	Level	Case (N=73)		Control (N=253)		Univariate		Multivariate*	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	OR <sup>†</sup> (95% CI <sup>†</sup> )	P value	OR <sup>†</sup> (95% CI <sup>†</sup> )	P value
Late evening meal	Never	66 (90)	207 (82)	1	1	0.08	0.071	0.08	0.005
	Intake	7 (10)	46 (18)	0.47 (0.20-1.07)	0.071			(0.01-0.48)	
Frequency	Never	66 (90)	207 (82)	1	1	0.12	0.440	0.12	0.052
	<4 times/week	6 (8)	26 (10)	0.70 (0.28-1.75)	0.440			(0.02-1.02)	
	≥4 times/week	1 (1)	20 (8)	0.16 (0.02-1.19)	0.073	0.06	0.073	(0.01-0.57)	0.015
						(Trend p=0.041)			(Trend p=0.009)
Food items	Never	66 (90)	207 (82)	1	1	0.21	0.910	0.21	0.098
	Carbohydrate	6 (8)	20 (8)	0.95 (0.37-2.45)	0.910			(0.03-1.34)	
	Others	1 (1)	26 (10)	0.11 (0.02-0.85)	0.035	-	0.035	-	-

\* model includes: duration from first identification of liver disease, Body Mass Index at first identification of liver disease, severity of liver disease at first OCUH visit (US score, platelet count, aspartate aminotransferase, albumin, alpha-fetoprotein, Fasting Blood Sugar), family history of liver disease and interferon therapy.

† the model did not converge because the numbers of subjects who consumed a late evening meal was too limited.

# OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 3 Odds Ratio for Hepatocellular Carcinoma Stratified According to Selected Potential Confounders.

Characteristics	Level	Adjusted OR <sup>*  </sup> ( 95% CI <sup>  </sup> )	P value	Adjusted OR <sup>*  </sup> ( 95% CI <sup>  </sup> )	P value
➤Severity of liver disease					
	Late evening meal				
	Never	1 <sup>†</sup>	-	1	
	Intake	-	-	0.39 ( 0.11-1.37 )	0.142
Frequency	Never	1 <sup>†</sup>	-	1	
	<4 times/week	-	-	0.83 ( 0.18-3.77 )	0.804
	≥4 times/week	-	-	0.10 ( 0.01-1.14 )	0.064 ( Trend p=0.069 )
➤Albumin level					
	Late evening meal				
	Never	1	-	1	
	Intake	0.78 ( 0.18-3.39 )	0.735	0.16 ( 0.03-0.85 )	0.031
Frequency	Never	1	-	1 <sup>‡</sup>	
	<4 times/week	1.00 ( 0.18-5.68 )	0.996	0.30 ( 0.04-1.96 )	0.207
	≥4 times/week	0.50 ( 0.05-5.68 )	0.580 ( Trend p=0.634 )	-	- ( Trend p=0.037 )

\* model includes: duration from first identification of liver disease, Body Mass Index at first identification of liver disease, severity of liver disease at first OCUH visit (US score, platelet count, aspartate aminotransferase, albumin, alpha-fetoprotein, Fasting Blood Sugar), family history of liver disease and interferon therapy.

† the model did not converge because there were no cases who ate a late evening meal.

‡ the model did not converge because there were no cases who ate a late evening meal in the category of ≥4 times/week.

|| OR, odds ratio; CI, confidence interval.

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Khan M, et al., for the Japan Collaborative Cohort Study Group ( <u>Wakai K</u> , et al.)	Site-specific cancer risk due to diabetes mellitus history: evidence from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study.	Asian Pac J Cancer Prev	7	253-259	2006
Sasaki Y, <u>Tanaka H</u> , et al.	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
Okamura T, <u>Tanaka H</u> , et al.	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
Sakamoto T, <u>Tanaka K</u> , et al	<i>hOGGI</i> Ser326Cys polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese.	J Epidemiol	16	233-239	2006
<u>Tanaka K</u> , et al.	Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan.	Cancer Sci	98	214-218	2007
Ohfuji S, <u>Hirota Y</u> , et al.	Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease : A case-vontrol study.	Hepatol Res	36	201-208	2006