

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19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 愛知県がんセンター研究所  
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 20(2008)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	—————	1 3
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	—————	2 3
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	—————	2 7
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	—————	3 7
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	—————	5 7
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	8 3
IV. 研究成果の刊行物・別刷	—————	8 5

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ている。本年度は、研究対象集団において肝炎ウイルス感染マーカーの測定を継続すると同時に、新規研究集団の設定を進めた。さらに、以下のような研究を進めた。

1) 多目的コホート研究集団では、肝炎ウイルス感染の有無による血清 ALT 値と肝がん発症との関連について、前向き研究により検討した。その結果、肝がん発症リスクは、肝炎ウイルス感染の有無によらず ALT 値依存的に増加し、ALT 値は独立した重要な肝がん発症予測マーカーとなることが示唆された。

2) JACC Study 集団では、コホート内症例対照研究により、肝がんリスクと関連する血清マーカーを検討した。抗 C 型肝炎ウイルス抗体陽性者に分析対象者を限定した場合、抗体の有無を交絡要因として調整した場合ともに、血清 SOD 活性値および sFas 濃度と肝がんリスクとの間に正の関連が認められ、血清 IGF-I、IGF-II、IGFBP-3、TGF- $\beta$ 1 レベルと肝がんリスクとの間には負の関連がみられた。

3) 献血者集団における追跡では、HCV 単独感染者の肝がん罹患リスクと比較し、オカルト HBV との重感染者においても HTLV-I との重感染者においても有意なリスクの増加を認めず、これらの重感染が HCV 持続感染による肝がん発症を促進するとは考えにくい結果となった。

4) 地域病院受診者集団を用い、環境要因、宿主要因(遺伝子多型)および感染症が相互的に肝発がんに及ぼす影響を症例対照研究の手法で検討した。慢性肝疾患患者において、より最近の喫煙が肝がんリスクを上昇させる事が明らかとなり、慢性肝疾患患者においても禁煙を勧奨する事が重要と考えられた。喫煙と関連する遺伝子多型のうち、CYP1A2 多型が現在喫煙者あるいは現在多飲者において肝がんリスクを大きく修飾していた。前炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  および TNF- $\alpha$  の遺伝子多型については、非飲酒者および現在喫煙者において IL-1B-31C/T 多型の肝がんリスクへの関連が示唆された。抗 HTLV-I 抗体は肝がんリスクと関連していたが、抗 HBc 抗体及び抗 *H. pylori* 抗体には関連は認められなかった。

5) 大学病院受診者集団における肝硬変リスクの検討では、内因性エストロゲン、及び緑茶・コーヒー摂取と HCV 関連肝硬変とに予防的関連がみられた。また、高水分摂取と肝硬変とに負の関連、ショ糖や炭水化物の高摂取と肝硬変とは正の関連を認めた。

6) C 型慢性肝炎の標準治療が普及していない地域において、慢性肝炎患者を対象とし、ALT 値の変動を指標としたクロスオーバーデザインによる介入研究(1日カフェイン量にして 350mg のインスタントコーヒーを8週間投与)を計画し、現在、ハノイ医科大学とその関連施設において、対象候補者の選定を進めている。

分担研究者

若井建志・名古屋大学大学院 准教授

田中英夫・愛知県がんセンター研究所 部長

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肝炎ウイルス感染マーカーの測定を継続し、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。また、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、肝炎ウイルス感染の有無による血清 ALT 値と肝がん発症との関連、肝がんリスクと関連する血清 SOD 活性値および sFas 濃度、IGF-I、IGF-II、IGFBP-3、TGF- $\beta$ 1 レベルと肝がんリスクとの関連、HCV 感染とオカルト感染を含む HBV 感染や HTLV-1 感染、*H. pylori* 感染との重感染と肝がんとの関連、肝がんと喫煙、薬物代謝酵素 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, GSTM1, NAT2) の遺伝子多型、IL-1 $\beta$  及び TNF- $\alpha$  遺伝子多型との関連、

内因性エストロゲン、緑茶・コーヒー摂取や食品・栄養素摂取と肝硬変との関連について疫学的に検討した。さらに、C 型慢性肝炎の標準治療が普及していない地域において、慢性肝炎患者を対象とした予防介入研究を進捗した。

## 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 20,835 人について肝炎ウイルス感染状況を把握した。さらに、ベースライン調査票への回答、血液試料、ベースライン時の健診結果のすべての情報が得られている 19,812 人について肝炎ウイルス感染の有無による ALT と HCC 発症との関連についての解析を進めた。ベースライン調査は 1993-94 年に実施し、生活習慣に関する自記式質問票への回答の他、各市町村における健康診査時に血液試料の提供を受けた。血清 ALT、AST 及び GGT 値は血液試料提供時の健康診査時の結果を用いた。血漿試料を用いて抗 HCV 抗体 (第 3 世代)、及び HBs 抗原を測定した。対象者の住所異動及び生存死亡を把握し、研究開始後 2005 年末までに発生した肝がん (原発性肝細胞癌に限定) を Outcome とした。血清 ALT 値について、肝炎ウイルス感染の有無別にみたリスクを、COX 比例ハザードモ

デルによる多変量調整ハザード比(HR)により求めた。

## (2) JACC Study 集団における検討

本研究の対象者は、JACC Study(文部科学省の助成による大規模コホート研究)の参加者110,792人(ベースライン時点で40-79歳)のうち、1988-90年に実施された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人から選択された。同研究では、死亡およびがん罹患のリスクと血清SOD活性、IGF-I、IGF-II、IGFBP-3、sFas、TGF- $\beta$ 1レベルとの関連を検討するため、1997年までの死亡例および1999年までに判明したがん罹患例を症例、それ以外から症例と性、年齢、調査地区を一致させた対象者を対照としたコホート内症例対照研究を実施した。さらに、2003年までの肝がん死亡者および2001年までの肝がん罹患者を症例、それ以外から症例と性、年齢、調査地区を一致させた対象者を対照とした、コホート内症例対照研究により肝がんリスクと関連する血清マーカーを検討した。抗HCV抗体(HCV Ab[第3世代])陽性者における検討を行うため、症例以外から約11,000例を選択して血清HCV Abを測定し対照に追加した。

今回の分析対象者は、上述の2つのコホート内症例対照研究の両方で対象となり、かつHCV Abを測定し得た者であり、症例が112例(うち罹患同定例60例)、対照は5,304例である。血清SOD活性、IGF-I、IGF-II、IGFBP-3、sFas、TGF- $\beta$ 1レベルの第1四分位に対する第2-4四分位のロジスティック回帰モデルによる多変量調整オッズ比(OR)を算出した。

## (3) 献血者集団における検討

1991-3年に大阪府赤十字血液センターで献血をした667,461人(1,235,926献血)のうちで、40歳-64歳、大阪府在住者を対象とした。この中から、①:

HCV抗体強陽性者、②:①かつHBs抗原陽性者、③:①かつHBs抗原陰性HBc抗体陽性かつHBs抗体陰性者、④:①かつHTLV-1抗体陽性者、⑤:全てのウイルスマーカー陰性者を抽出した。大阪府がん登録資料から対象者の2000年末日までの肝がん罹患を把握した。HCV単独感染群に対する、上記②、③、④群の肝がん罹患相対危険度(HR)をCox比例ハザードモデルにより算出した。

## 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

症例対照研究により実施した。対象者は調査時点で年齢が40-79歳の佐賀県居住者である。症例群は、大学病院及び県立病院の入院・外来患者で2001-4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(2001-3年の大学病院一般外来受診者)275名、2)慢性肝疾患群(2001-4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。自記式調査票により生活習慣に関する調査を行った。また、血液試料を用いて、HBs抗原と第二世代抗HCV抗体、感染症マーカー(抗HTLV-I抗体、抗HBc抗体、抗*H. pylori*抗体)を測定し、さらに、CYP1A1 MspI 遺伝子多型、CYP1A2 DdeI 多型、CYP2A6 AccII および EcoRII 多型、CYP2E1 RsaI 多型、NAT2 Asp718, TaqI および BamHI 多型、GSTM1 多型、*IL-1B* 及び *TNF-A* 多型を決定した。ロジスティック回帰モデルを用いて交絡因子を調整した、肝がん罹患に対する喫煙習慣、各遺伝子型、感染症マーカーのオッズ比(OR)を推定した。

### (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。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。現在までに登録された対象者 495 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 陽性者における性差および女性ホルモン関連要因、コーヒー、緑茶、紅茶摂取、食物摂取頻度・摂取栄養素と肝硬変との関連について、ロジスティック回帰モデルによる調整オッズ比 (OR) により検討した。

### 3. コーヒーを用いた介入研究

慢性肝炎に対する薬物治療が普及していないベトナム共和国において、クロスオーバーデザインによるコーヒー摂取介入研究を計画した。候補者はハノイ医科大学およびその関連病院の外来および入院患者である。ウイルス学的検査および腹部超音波検査等によって、一定の条件をみたす慢性 B 型・C 型肝炎患者を同定する。このうち説明同意を得ることのできた患者を 2 群に分け、開始時期をずらして研究用にパックしたインスタントのコーヒー、を毎日 5 杯 8 週間継続して摂取させ、コーヒー摂取の開始から、2 週ごとに採血する。介入開始から 8 週時点でコーヒーの摂取を禁止し、その後 2 週ごとに計 4 回採血する。介入前介入中、介入終了後の血清トランスアミナーゼ値の変化および 2 群間の介入期と非介入期における同値の差異を指標としてコーヒーの抗炎症効果およびその持続期間の効果を評価する。

(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

20,835 名 (男 7,540 名、女 13,285 名、平均年齢は 54.3 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。この結果、抗 HCV 抗体陽性率は 5.6%、HBs 抗原陽性率は 2.6%であった。

この、肝炎ウイルス感染状況を特定した集団のうち、必要な変数について情報の得られている 19,812 人を対象として、血清 ALT 値と肝がん発症との関連について、肝炎ウイルス感染の有無に焦点を当てて検討した。平均 11.8 年の追跡期間に 109 人 (男 71 人、女 38 人) の新発生肝がんを確認した。そのうち 68.8% は HCV 単独感染、9.2% は HBV 単独感染、1.8% は HCV 及び HBV の重複感染、20.9% はどちらのウイルスにも感染していなかった。ALT 30 IU/L 以上では ALT 30 IU/L 未満と比較して肝がん発症リスクは 13.5 倍 (95%CI=8.0-22.0)、AST 30 IU/L 以上では ALT 30 IU/L 未満と比較して肝がん発症リスクは 14.3 倍 (8.0-25.8)、GGT 60 IU/L 以上では GGT 60 IU/L 未満と比較して肝がん発症リスクは 5.5 倍 (3.5-8.8) であった。肝炎ウイルス感染者における肝がん発症リスクは、ALT 30 IU/L 未満の者と比較して ALT 30-69 IU/L、ALT 70-99 IU/L、100 IU/L 以上ではそれぞれ 12.0 倍 (5.8-24.9)、25.6 倍 (11.3-58.1)、37.1 倍 (16.3-84.2) であった。肝炎ウイルス陰性者における肝がん発症リスクは、ALT 30 IU/L 未満と比較

して ALT 30-69 IU/L、ALT 70 IU/L 以上ではそれぞれ 6.5 倍 (2.2-18.8)、60.5 倍 (19.5-187.9) であった。ウイルス感染陰性者で ALT30 IU/L 未満の者を 1 とした場合の肝がん発症リスクは、陰性者で ALT30 IU/L 以上で 9.4 倍 (3.9-22.3)、陽性者で ALT30 IU/L 未満で 15.2 倍 (6.1-37.6)、ALT 30-69 IU/L で 180.5 倍 (89.4-364.2)、ALT 70 IU/L 以上で 454.2 倍 (221.5-931.2) ( $p$  for trend=0.001) であった。

## (2) JACC Study 集団における検討

症例の 60.7% を男性が占めた。また症例の 69.6%、対照の 9.0% が HCV Ab 陽性であった。

分析対象者全体では、血清 SOD 活性値が高いほどリスクが上昇する傾向が明らかであり (最高4分位の OR=5.21、95%CI=2.09-13.0)、血清 sFas についても最高4分位で有意に高いリスク (OR=5.49、95%CI=2.39-12.6) を示した。一方、IGF-I、IGF-II、IGFBP-3、TGF- $\beta$  1 はすべて血清レベルが高いほどリスクが顕著に低下し、最高4分位の OR (95%CI) はそれぞれ 0.14 (0.06-0.31)、0.01 (0.00-0.09)、0.03 (0.01-0.11)、0.11 (0.05-0.26) であった。喫煙、飲酒、糖尿病既往、BMI コーヒー飲用を調整した場合と調整しない場合との間では、OR に明らかな差は認めなかった。

HCV Ab 陽性者に分析対象者を限定した場合も限定しない場合と同様に、血清 SOD 活性値および sFas 濃度と肝がんリスクとの間に正の関連が認められ、逆に血清 IGF-I、IGF-II、IGFBP-3、TGF- $\beta$  1 レベルと肝がんリスクとの間には負の関連がみられた。とくに sFas と TGF- $\beta$  1 については、分析対象者全体的場合よりも関連が強く、最高4分位の多変量調整オッズ比は、sFas では 15.8 (95%CI 4.95-50.5)、TGF- $\beta$  1 では 0.02 (同 0.00-0.09) であった。

## (3) 献血者集団における検討

ALT 値の分布は、全てのウイルスマーカー (抗体) が陰性群では ALT が 25KU 以下の正常値を示す者が 95% で、60 KU 以上の者が 0.4% であった。これに対し、他の4つの群は、25 KU 以下の者の割合が 64%~73% と、その割合が低かった。血清コレステロール値が 139 mg/dl 以下の低値を示す者の割合は1つ以上のウイルスマーカー (抗体) が陽性の4つの群では 13%~32% と、全て陰性群の 2.8% と比べて明らかに高かった。観察期間中に肝がん罹患した者は 87 人であった。

HCV のみ陽性群における肝がん罹患リスクを基準とした時の HR は、性・年齢のみを調整した場合、これに ALT 値を加えた場合、および血清コレステロール値をも調整に加えた場合のいずれにおいても、HBs 抗原陽性重感染者では、有意なリスクの上昇を認めた (HR=4.3~5.4)。これに対し、HBs 抗体陽性の重感染者では HR が 0.23~0.26、HTLV-1 陽性の重感染者では 0.99~1.30 と、HCV のみ陽性群に比べて有意なリスクの上昇を認めなかった。

## 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) 肝がんと喫煙との関連

肝がん群は男 141 名・女 68 名、病院対照群は男 167 名・女 89 名、慢性肝疾患群 (CLD) は男 205 名・女 176 名であった。

肝がん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統計学的に有意な関連ではなかった。一方、CLD 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=1.4-4.6)。どちらの対照群との比較でも量反応関係がはっきりせず ( $P$  trend=0.43)、少量 (1-19 pack-years) あるいは中等量 (20-39 pack-years) のカテゴリーで最も肝がんリスクが高い傾向が観察された。

上述の様に現在喫煙者に肝がんリスク上昇が見られるが既往喫煙者にリスク上昇が見られず、また生涯喫煙量との関連がはっきりしない事から、より最近の喫煙がリスク上昇に関与している可能性が示唆された。この可能性を定量的に検討するために、喫煙期間を過去 40 年間、過去 20 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 pack-years 別の肝がんリスクを推定した。この結果、肝がん群と病院対照群との比較ではどの期間でも統計学的に有意ではないが、肝がん群と CLD 群との比較で過去 10 年間あるいは過去 5 年間の pack-years の量反応関係が有意となった。この量反応関係は最近の喫煙になる程明瞭であり、特に過去 5 年間の喫煙量については強い関連が観察された。過去 5 年間に全く吸わなかった者を基準とした場合、1-4 pack-years の者の OR は 1.9 (95%CI=1.1-3.6)であり、5 pack-years 以上の者の OR は 2.8 (95%CI=1.5-5.2)と推定された。

## 2) 肝がんと薬物代謝酵素 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, GSTM1, NAT2) の遺伝子多型との関連

統計学的に有意な関連が見られた遺伝子多型はなかった。しかし、肝がん群と CLD 群の比較で、CYP1A2 G-2964A 遺伝子多型のみが肝がんリスクと関連する傾向が観察され (P trend=0.10)、変異型アレル (A allele) を持つ者にリスクが低下する傾向を認めた。この関連を、現在喫煙の有無別に検討すると、現在喫煙者においてこの関連が非常に強くなる傾向があったが (P trend=0.003)、現在喫煙していない者においてはその様な関連は見られなかった (P trend=0.91)。また、現在喫煙の OR を CYP1A2 遺伝子型別に検討すると、野生型ホモ接合体 (G/G 型) の者において現在喫煙の OR が 4.3 (95%CI=2.1-8.8) と有意に上昇しているのに対して、ヘテロ接合体 (G/A 型) あるいは変異型ホモ接合体 (A/A 型) の者では現

在喫煙の OR は 1.3 (95%CI=0.6-3.0) と有意に上昇していなかった。現在喫煙と CYP1A2 遺伝子型の交互作用は統計学的に有意であった (P interaction=0.002)。

飲酒とエタノールの代謝に関わっているとされる CYP1A2 遺伝子多型との交互作用についても検討を行った。この結果、現在多飲者 (一日あたり日本酒換算 2 合以上) において CYP1A2 遺伝子多型と肝がんリスクの関連は統計学的に有意だが (P trend=0.01)、現在多飲していない者においてはその様な関連は見られなかった (P trend=0.30)。また、野生型ホモ接合体 (G/G 型) の者において現在多飲の OR が 11.4 (95%CI=2.6-49.7) と著明に有意に上昇しているのに対して、ヘテロ接合体 (G/A 型) あるいは変異型ホモ接合体 (A/A 型) の者では現在多飲の OR は 3.9 (95%CI=1.1-13.3) にとどまった (P interaction=0.01)。

CYP1A2 以外の遺伝子多型と喫煙・飲酒の間には、明らかな交互作用は観察されなかった。また、肝がん群と病院対照群との比較では、どの遺伝子多型についても有意な関連は得られず、また喫煙・飲酒との交互作用も明らかでなかった。

## 3) 肝がんと *IL-1B* 及び *TNF-A* 遺伝子多型との関連

*IL-1B-31* 遺伝子型については、T/T 型が肝がん群にやや多い傾向を認めたが統計学的に有意でなく、その他の遺伝子型については差がなかった。

C/C 型を基準とした C/T 型、T/T 型の OR は、病院対照群と比較した場合 0.8 (95%CI=0.4-2.0)、1.3 (95%CI=0.5-3.7)、CLD 群と比較した場合 1.5 (95%CI=0.9-2.4)、1.5 (95%CI=0.9-2.5) であり、統計学的に有意な関連は見られなかった。以後は肝がん群と CLD 群を比較した結果について示す。

飲酒習慣の有無別に見た *IL-1B-31* 遺伝子のリスクについては、C/C 型を基準とした C/T 型、T/T 型の OR は、非飲酒者においてはそれぞれ 1.7 (95%CI=



0.8-3.8)、2.5 (95%CI=1.1-5.8) (P trend=0.03)と統計学的に有意な量反応関係が見られたのに対して、既往飲酒者あるいは現在飲酒者においては 1.3 (95%CI=0.7-2.4)、1.1 (95%CI=0.5-2.2) (P trend=0.79)と有意な関連は見られなかった。また、IL-1B-31 遺伝子型別に多飲歴(日本酒換算 3 合 10 年以上)のリスクを検討すると、C/C 型の者では多飲歴の OR が 5.7(95%CI=1.7-18.9)と著明な上昇が見られたのに対して、C/T 型の者では 3.1 (95%CI=1.4-7.2)、T/T 型の者では 0.8(95%CI=0.3-2.3)と T allele が増えるごとに段階的に低下していく傾向が観察された。

非喫煙者あるいは禁煙者においては、C/C 型を基準とした C/T 型、T/T 型の OR は 1.5 (95%CI=0.9-2.7)、1.3 (95%CI=0.7-2.5) (P trend=0.44)と有意な関連が見られなかったのに対して、現在喫煙者においては 1.5(95%CI=0.6-3.9)、2.5(95%CI=0.8-8.0) (P trend=0.11)と上昇する傾向が観察された。また、IL-1B-31 遺伝子型別に現在喫煙のリスクを検討すると、C/C 型の者では現在喫煙の OR が 1.6(95%CI=0.5-5.0)と有意な上昇が見られなかったのに対して、C/T 型の者では 2.2(95%CI=1.1-4.6)、T/T 型の者では 5.7(95%CI 1.9-16.7)と T allele が増える毎に段階的に増大していく傾向が観察された。

TNF-A-1031C/T 遺伝子多型と肝がんリスクの関連および飲酒・喫煙との交互作用についても検討したが有意な結果は得られなかった。また、TNF-A-308G/A 遺伝子多型については A allele の頻度が非常に少なく十分な検討を行えなかった。

#### 4) 肝がんと HTLV-I, HBV および *H. pylori* 感染との関連

抗 HBc 抗体陽性率は肝がん群に高率(36%)であり(P<0.001)、CLD 群(29%)と比較しても高率の傾向にあった(P=0.10)。しかし、抗 HBc 抗体陽性者の OR は、肝がん群と病院対照群の比較では 0.97

(95%CI=0.47-1.98)、肝がん群と CLD 群との比較では 1.09(95%CI=0.74-1.62)であり、どちらの比較でも上昇は見られなかった。抗HCV抗体陽性・HBs抗原陰性の対象者に限定すると、肝がん群の陽性率(31%)はCLD群の陽性率(24%)よりも高い傾向であった(P=0.07)。しかし、この比較での抗 HBc 抗体陽性者の OR は 1.17(95%CI=0.77-1.77)であり、特に年齢の補正の影響が大きく、抗 HBc 抗体陽性者のリスク上昇は観察されなかった。

抗 *H. pylori* 抗体陽性率は肝がん群に低率(57%)であった(P=0.05)。抗 *H. pylori* 抗体陽性者の OR は、肝がん群と病院対照群の比較では 0.67 (95%CI=0.33-1.37)、肝がん群と CLD 群との比較では 0.80(95%CI=0.55-1.18)であり、どちらの比較でも有意な関連は見られなかった。

#### (2) 大阪病院受診者集団における検討

##### 1) 肝硬変と性差及び女性ホルモンの関連

男性に対する女性のリスクは有意に低下した(OR=0.52、95%CI=0.28-0.94)。女性に限定して検討した結果、初潮年齢が若いほど、あるいは閉経年齢が高齢であるほどリスクが低下し、後者については傾向性が有意であった(P trend=0.048)。さらに、初潮から閉経までの年数の検討で最も鮮明な負の関連を認めた(34 年未満に対する、34-37 年の OR=0.80、95%CI=0.36-1.78; 38 年以上の OR=0.28、95%CI=0.10-0.72; P trend=0.013)。

##### 2) 肝硬変とコーヒー、緑茶、紅茶摂取の関連

緑茶およびコーヒーの高頻度摂取でリスクの有意な低下を認めた(それぞれ、「週に 3 杯以下」に対する「週に 4 杯以上」の OR=0.33、95%CI=0.12-0.83; 「ほとんど飲まない」に対する「1 日に 1 杯以上」の OR=0.43、95%CI=0.21-0.89)。紅茶の高頻度摂取も肝硬変に対するリスクを低下させる傾向があり、境界域の有意差を示した(P trend=0.094)。

コーヒー飲料別に検討した結果、ドリップコーヒー摂取では、OR の有意な低下を認めた（「ほとんど飲まない」に対する「1日に1杯以上」の OR=0.38、95%CI=0.15-0.95）。しかし、インスタントコーヒーやカフェイン抜きコーヒーでは関連を認めなかった。

### 3) HCV 関連肝硬変と食物摂取頻度・摂取栄養素との関連

水分摂取量が多いほど肝硬変に対するリスクは低下した（第1三分位に対する第3三分位の OR=0.47、95%CI=0.23-0.91）。また、飲酒によりリスクは低下した（OR=0.41、95%CI=0.17-0.86）。みそ汁摂取頻度、柑橘類、柑橘類・かき・いちご・キウイ以外の果物の摂取頻度、ショ糖摂取量、炭水化物摂取量については、肝硬変と正の関連を認めた（第1三分位に対する第3三分位の OR=1.82~2.42）。

### 3. コーヒーを用いた介入研究

現在、対象候補者の選定をはじめ、介入研究を進捗中である。

### D. 考察

大規模コホートの追跡研究から、ALT 値高値は肝がん発症リスクの上昇と関連しており、リスクは肝炎ウイルス感染の有無にかかわらず ALT 値依存的に増加していた。これらのことから、肝炎ウイルス感染陰性者と比較して、陽性者で肝がん発症リスクは高いと同時にウイルス感染陰性者においても ALT 値が高いことにより肝がん発症リスクが上昇することが示された。ALT 値や AST 値の上昇と肝細胞がんへの進展との関連はあると考えられているものの、それを検証するための研究は多くは行われていない。また、HCV 感染者における ALT 高値の長期影響についてはあまり解明されていない。HCV 感染者の追跡研究により、ALT 値正常の慢性肝炎患者では、慢性肝炎の進展速度が遅いか進展しないことや、HCV 感染者

で ALT 値正常の肝線維症患者では、組織学的活動性が低く、肝線維症の進展速度も低いことが報告されていることなどから、HCV 感染者後の肝発がんに関して、長期の ALT 高値が肝がん発生リスクの上昇と強く関連していると考えられる。一方、HCV 感染者では、ALT 値正常の場合、より肝がんを発症しにくいことから、このような患者は通常インターフェロン治療等の臨床試験から除外されてしまうが、ALT 値正常の HCV 感染者においても著明な肝の傷害や線維化が見られているという報告もあり、この結果は、HCV 感染者で ALT 値正常者がインターフェロン治療から除外されていることに疑問を投げかけるものである。さらに、本研究では、抗 HCV 抗体及び HBs 抗原がともに陰性で ALT 高値の者では肝がん発症リスクの増加が見られていた。これは本報が初めての報告である。本研究の結果から、肝炎ウイルス感染に対する治療が重要であると同時に、肝炎ウイルス感染陰性者においても適切な医療でのフォローが必要であることが示唆される。

もうひとつの大規模コホート集団を用いたコホート内症例対照研究では、血清 SOD 活性値が高いほど肝がんリスクが高かった。肝細胞癌組織やがん周辺の「正常」組織においては SOD 活性が低下している一方で、SOD 活性の上昇がアポトーシスを抑制し、むしろ発がん促進的に作用したのかも知れない。血清 IGF-I、IGFBP-3 レベルが肝がんリスクと負に関連した今回の結果は、肝障害による IGF-I、IGFBP-3 の産生低下も一因と考えられる。IGF-II に関しては、発がん前後の血中 IGF-II レベルの変化も含め、今後エビデンスの蓄積が必要である。sFas に関しては、肝腫瘍細胞が自らは Fas の発現を抑制する一方、周囲の肝細胞の sFas 産生を促進することで、Fas/Fas ligand 系を介するアポトーシスをまねがれているとする仮説を支持する結果であり、Fas は肝がんリスクのマーカーとして有力である。TGF- $\beta$ 1 については、肝

細胞癌患者で健常者よりも血清または尿中濃度が高いとする先行研究があるが、腫瘍の大きさと血清レベルは逆相関するとの報告もあり、発がん後に TGF- $\beta$ 1 レベルが減少し、TGF- $\beta$ 1 による腫瘍細胞のアポトーシスが抑制された可能性も考えられる。

献血者集団の追跡研究により、HCV 感染者で HBs 抗原陽性の HBV との重感染を起こしている者では HCV 単独感染者に比べて HCC の罹患リスクが増強されることが確認された。Prevalence がこれよりも大きい HBV のオカルト感染 (HBs 抗原、HBs 抗体がともに陰性で、HBc 抗体が陽性) との重感染でも、HCC の罹患リスクが増強するかについては、現在のところあまり明らかではない。対象者の過半数は、献血時の ALT 値から推測して、HCV 無症候性キャリアだと考えられ、重感染による罹患リスクの増強を認めなかった。HBs 抗体陽性のオカルト HBV 重感染が HCV 持続感染者における HCC 罹患リスクを増強するとしても、その作用の出現は、肝硬変になった後からであるとすれば、本研究の結果と必ずしも矛盾するものではない。HCV と HTLV-1 との重感染については、コホート研究による罹患リスクの推計は本研究が初めてである。HIV との重感染で見られるような、HTLV-1 との重感染が免疫能を低下させ、そのことが HCC の罹患リスクの増強につながる可能性を考えていたが、結果は、HCV 単独感染者罹患リスクと比べて、ほとんど変わらなかった。HTLV-1 と重感染している C 型慢性肝炎患者に対するインターフェロン療法の短期効果および HCC 発症抑制効果の評価については、今後の評価が期待される。

佐賀病院受診者集団における検討では、肝がん群と CLD 群との比較において、より最近の喫煙が肝がんリスク上昇と関連しているという結果が得られた。現在までに行われた喫煙と肝がんに関する疫学研究の多くで量反応関係が明瞭でなかったが、肝がん群と CLD 群との比較で、より最近の喫煙ほど肝がんリス

クと強く関連しており、量反応関係が明瞭になる傾向があった。この事は、最近の喫煙習慣の変化が喫煙と肝がんの関連に大きな影響を与え、この結果生涯喫煙量やかなり以前の喫煙習慣との量反応関係が歪んでしまう可能性を示唆する。また、肺がんなどの喫煙関連がんでは検討されてきた CYP1A1, CYP2A6, CYP2E1 および GSTM1 の遺伝子多型の検討について合わせて検討したが CYP1A2 以外には統計学的に有意な結果は得られず、また喫煙・飲酒との相互作用も明らかでなかった。CYP1A2 の遺伝子型によってエタノールによる酵素誘導が異なる可能性があり、今後の検討が必要である。また、IL-1B-31 遺伝子多型単独での肝がんリスクへの影響は明確ではないが、非飲酒者あるいは現在喫煙者において T allele を有する者の肝がんリスクが増大する傾向を認めた。IL-1B-31C/T 多型はプロモーター領域のいわゆる TATA ボックスを形成する遺伝子多型であり、T allele の方が転写開始因子との結合能が約 5 倍高い事が報告されている。したがって、T allele の方が肝における IL-1 $\beta$  産生の増大につながりやすく、その結果肝がんリスクの増大につながるメカニズムが考えられる。抗 HTLV-I 抗体、抗 HBc 抗体、抗 *H. Pylori* 抗体との関連については更なるエビデンスの蓄積が必要である。

大阪病院受診者集団における肝硬変要因の検討では、性差と女性ホルモンとの肝硬変との関連について検討したが、エストロゲン優位の状態が自然な状態で長期間続くことが、肝硬変に予防的であるとの示唆を支持する。ただし、肝がんを結果指標として関連要因を検討した過去の研究では、エストロゲンがリスク要因であるとの報告もあり、肝硬変と肝がんに対するエストロゲン機序の違いを示唆するのかもしれない。肝硬変と飲酒、緑茶摂取、紅茶摂取、コーヒー摂取とは負の関連を認めた。本研究では、カフェイン含有飲料である緑茶、紅茶、コーヒーで同様な

傾向を認めたことから、カフェインが肝硬変と関連している可能性が考えられる。C 型慢性肝炎患者における食習慣と肝硬変の関連は未だ明らかではない。本研究でみられたショ糖摂取および炭水化物摂取と肝硬変の関連については、ショ糖は果糖を含んでいることを考慮すると、果物由来の炭水化物摂取により肝硬変リスクが上昇するという過去の報告と矛盾しないが、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。さらに水分摂取と肝硬変の関連については、肝疾患の進行に伴い腹水が出現することにより水分摂取を制限していることも考えられ、腹水の影響を考慮した解析を行っていく必要がある。

#### E. 結論

多目的コホート集団の追跡研究により、ALT 値高値は肝がん発症リスクの上昇と関連していた。リスクは肝炎ウイルス感染の有無にかかわらず ALT 値依存的に増加していた。このことから、ALT 値は独立した重要な肝がん発症予測マーカーとなりうると考えられる。

また JACC Study の解析から、抗 C 型肝炎ウイルス抗体陽性者に分析対象者を限定した場合、抗体の有無を交絡要因として調整した場合ともに、血清 SOD 活性値および sFas 濃度と肝がんリスクとの間に正の関連が認められ、血清 IGF-I、IGF-II、IGFBP-3、TGF- $\beta$ 1 レベルと肝がんリスクとの間には負の関連がみられた。

献血者集団における追跡では、HCV 単独感染者の肝がん罹患リスクと比較し、オカルト HBV との重感染者においても HTLV-1 との重感染者においても有意なリスクの増加を認めず、これらの重感染が HCV 持続感染による肝がん発症を促進するとは考えにくい結果となった。

地域病院受診者集団を用い、環境要因、宿主要因(遺伝子多型)および感染症が相互的に肝発がん

に及ぼす影響を症例対照研究の手法で検討した。CLD 患者において、より最近の喫煙が肝がんリスクを上昇させる事が明らかとなり、慢性肝疾患患者においても禁煙を勧奨する事が重要と考えられた。喫煙と関連する遺伝子多型のうち、CYP1A2 多型が現在喫煙者あるいは現在多飲者において肝がんリスクを大きく修飾していた。前炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  および TNF- $\alpha$  の遺伝子多型については、非飲酒者および現在喫煙者において IL-1B-31C/T 多型の肝がんリスクへの関連が示唆された。抗 HTLV-I 抗体は肝がんリスクと関連していたが、抗 HBc 抗体及び抗 *H. pylori* 抗体には関連は認められなかった。

大学病院受診者集団における肝硬変リスクの検討では、内因性エストロゲン、及び緑茶・コーヒー摂取と HCV 関連肝硬変とに予防的関連がみられた。また、高水分摂取と肝硬変とに負の関連、ショ糖や炭水化物の高摂取と肝硬変とは正の関連を認めた。

C 型慢性肝炎の標準治療が普及していない地域において、慢性肝炎患者を対象とし、ALT 値の変動を指標としたクロスオーバーデザインによる介入研究(1日カフェイン量にして 350mg のインスタントコーヒーを8週間投与)を計画し、現在、ハノイ医科大学とその関連施設において、研究を進捗している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, Mizokami M, Iwasaki M, Tsugane S. Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: A population-based cohort study in Japan. Eur J Cancer Prev. (In press)
2. Ishiguro S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M,

- Sasazuki S, Tsugane S, for the JPHC Study Group. Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study); with special focus on cholelithiasis, body mass index and their effect modification. *Cancer Causes Control* 2008;19: 33-41.
3. Wakai K, Kurozawa Y, Shibata A, Fujita Y, Kotani K, Ogimoto I, Naito M, Nishio K, Suzuki H, Yoshimura T, Tamakoshi A for the JACC Study Group. Liver cancer risk, coffee and hepatitis C virus infection: a nested case-control study in Japan. *Br J Cancer* 2007; 97: 426-428.
  4. 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. *Jpn J Clin Oncol.* 37(3):193-6. 2007.
  5. 田中英夫. 特定健診における肝機能異常値の評価. *総合臨床*. 2008(印刷中)
  6. Hara M, Tanaka K, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y, Yasutake T, Ozaki I, Yamamoto K, Onohara S, Kawazoe S, Shigematsu H, Koizumi S. Case-control study on cigarette smoking and the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *Cancer Sci* 2008; 99: 93-97
  7. 田中恵太郎. 生活習慣と肝がん. *BIO Clinica* (印刷中)
  8. Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Takeda T, Tamori A, Sakaguchi H, Seki S, Kawada N, Nishiguchi S, Shiomi S, Hirota Y. Does late evening meal reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C? *Hepatol Res.* 2008 (In press)
- 学会発表
1. Tanaka H, Imai Y, Ito Y, Ioka A, Tsukuma H. Hepatocellular carcinoma incidence rate in ages of 50 to 79 has been decreased in the Japanese population: a population based survey. *IACR. Slovenia.* 2007.
  2. 田中恵太郎. 肝炎ウイルス対策と生活習慣改善による肝がん予防. 第 27 回日本医学会総会(シンポジウム). 2007, 4, 6.
  3. Imaizumi T, Tanaka K, et al. CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, GSTM1 and NAT2 polymorphisms and hepatocellular carcinoma: a case-control study. 第 66 回日本癌学会学術総会. 2007, 10, 5.
  4. 福島 若葉, 大藤さとこ, 佐々木八千代, 廣田良夫. 病院受診者集団における C 型肝炎ウイルス関連肝硬変と性差に関する検討. 第 18 回日本疫学会学術総会. 2007,1,25-26, 東京
- 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肝炎ウイルス感染者の肝がん発症要因  
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、肝炎ウイルス感染状況を把握すると同時に、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、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。本研究では、多目的コホート研究対象者のうち1993年より開始したコホートⅡ群 6 地域を対象として、研究を実施している。今年度は、そのうち昨年度未了となっていた2地域の対象者を含め、計20,835名(男7,540名、女13,285名、平均年齢は54.3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。この結果、抗HCV抗体陽性率は5.6%、HBs抗原陽性率は2.6%であった。

さらに、肝炎ウイルス感染状況を特定した集団のうち必要な変数について情報の得られている19,812人を対象として、血清ALT値と肝がん発症との関連について、肝炎ウイルス感染の有無に焦点を当てて検討した。その結果、ALT値高値は肝がん発症リスクの上昇と関連し、リスクは肝炎ウイルス感染の有無にかかわらずALT値依存的に増加していた。ウイルス感染陰性者でALT 30 IU/L未満の者を1とした場合の肝がん発症リスクは、陰性者でALT 30 IU/L以上で9.4倍(95%CI=3.9-22.3)、陽性者でALT 30 IU/L未満で15.2倍(95%CI=6.1-37.6)、ALT 30-69 IU/Lで180.5倍(95%CI=89.4-364.2)、ALT 70 IU/L以上で454.2倍(95%CI=221.5-931.2) (p for trend=0.001)であった。これらの結果から、ALT値は肝炎ウイルス感染状況にかかわらず肝がん発症と強く関連していることが示唆され、ALT値は、独立した重要な肝がん発症予測マーカーとなり得ると考えられた。

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

倉橋典絵・国立がんセンターがん予防・検診研究セ  
ンター 研究員

石黒成治・名古屋大学大学院医学系研究科

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 准  
教授

## A. 研究目的

わが国では、肝がんは、男性死亡の第 3 位、女性死亡の第 5 位に位置しており、年間 3 万人以上が肝がんにより死亡している。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う場合、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、いまだ解明が進んでおらず、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、JPHC 研究集団のウイルス感染マーカー測定を終了し、そのウイルス感染データを用いて肝炎ウイルス感染有無による肝機能値と肝がん発生リスクに関する研究を実施した。

HCV や HBV 感染は、慢性壊死性炎症性の肝障害を引き起こし、肝硬変や肝がんへと進展する。肝障害や壊死後の肝細胞からは Alanine aminotransferase (ALT)や Aspartate aminotransferase (AST)が放出されるため、ALT 値や AST 値は肝炎の程度を表す指標と考えられている。ALT 値や AST 値の上昇が肝障害に関する重要な情報であり、生検した肝組織の

壊死性炎症とよく相関することを考えれば、ALT 値や AST 値の上昇が原発性肝がんへの進展と関連すると推測できる。これは、わが国における HCV 抗体陽性者を対象とした 2 つのコホート研究で ALT 値の上昇が原発性肝がんの発症と強い関連が見られていたことによっても支持されている。一方、ALT 値はアルコール性肝疾患や非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)、ヘモクロマトーシスやいくつかの代謝性疾患で上昇することが知られている。しかし、肝炎ウイルス非感染者においても ALT 値や AST 値の上昇が原発性肝がんの発症に関与するののかについては未だ解明されていない。

本研究では、このことに関してさらに疫学的証拠を得るために、多目的コホート研究集団を用いて、血清 ALT 値と原発性肝がん発症との関連について、肝炎ウイルス感染の有無に焦点を当てて検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

JPHC 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 20,835 人について肝炎ウイルス感染状況を把握した。

さらに、ベースライン調査票への回答、血液試料、

ベースライン時の健診結果のすべての情報が得られている19,812人について肝炎ウイルス感染の有無によるALTとHCC発症との関連についての解析を進めた。

## 2. 方法

### 2-1. ベースライン調査

ベースライン調査は1993-94年に実施した。生活習慣に関する自記式質問票への回答(全対象者における回答率82%)の他、各市町村における健康診査時に血液試料10mLの提供を受けた(全対象者における試料提供率29%)。血液試料は1mLチューブで血漿3本とパフィコート1本に分注され、-80℃にて保存した。

### 2-2. 肝機能指標及び肝炎ウイルス感染マーカーの測定

血漿ALT、AST及び $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT)値は血液試料提供時の健康診査時の結果を用いた。これらの検査値はコホート研究全体で23の検査機関において測定され、日本医師会の臨床検査精度管理調査を利用した精度管理と標準化を行っている。本研究におけるALT値の正常上限値は、最近の臨床研究や疫学研究に基づき、30IU/Lと定義した。

血漿試料を用いて抗HCV抗体(第3世代)、及びHBs抗原を測定した。

### 2-3. 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した。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、がん罹患を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

生肝がんから除外した。

### 2-4. 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た。

## 3. 解析

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した。本研究では、抗HCV抗体及びHBs抗原のいずれも陰性の者を肝炎ウイルス感染陰性群、どちらかが存在するものを肝炎ウイルス感染陽性群とした。

### 3-1. 感染状況

本研究の対象者について、抗HCV抗体陽性率及びHBs抗原陽性率を求めた。

### 3-2. ALT値による肝がん発生リスクの算出

まず、血清ALT値、AST値、GGT値による肝がん発生リスクを算出した。次にALT値について、肝炎ウイルス感染の有無別にみたリスクをハザード比(HR)及びその95%信頼区間(95%CI)により求めた。解析にはCOX比例ハザードモデルを用い、肝炎ウイルス感染の有無、地域、年齢、エタノール摂取量、肥満度(BMI)、コーヒー摂取頻度を調整した。解析はStata 9.2を用いて行った。

(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13-21、16-59)。データは全て匿名化して解析している。



## C. 研究成果

### 1. 対象者における肝炎ウイルス感染状況

本研究の対象となるコホートⅡ群の対象者 20,825 名(男 7,540 名、女 13,285 名)の平均年齢は 54.3 歳である。抗 HCV 抗体陽性者は 1,166 人(5.6%)、HBs 抗原陽性者は 530 人(2.6%)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。

### 2. ALT 値による肝がん発生リスク

ベースライン調査票回答、血液試料、ベースライン時の健診結果のすべての情報が得られている 19,812 人において、HCV のみの感染者は 737 人(3.7%)、HBV のみの感染者は 479 人(2.4%)、HCV 及び HBV の重複感染者は 20 人(0.1%)であった。また、ALT 値 30 IU/L 以上のものは肝炎ウイルス感染陽性群では、35.1%、陰性群では 11.0%であった。肝炎ウイルス感染の有無にかかわらず、喫煙者と多量飲酒者では ALT 値の高い傾向がみられた。さらに肝炎ウイルス感染陰性群において肥満者に ALT 値の高い傾向があった(表 1)。

平均 11.8 年の追跡期間(計 234,016 人年)に 109 人(男 71 人、女 38 人)の新発生肝がんを確認した。そのうち 75 人(68.8%)は HCV 単独感染、10 人(9.2%)は HBV 単独感染、2 人(1.8%)は HCV 及び HBV の重複感染、22 人(20.9%)はどちらのウイルスにも感染していなかった。

肝炎ウイルス感染状況、性、年齢、地域、エタノール摂取量、肥満度(BMI)、コーヒー摂取等の交絡因子を調整した肝機能値(ALT, AST, GGT)と肝がん発生リスクとの関連を表 2 に示した。ALT 30 IU/L 以上では ALT 30 IU/L 未満と比較して肝がん発生リスクは 13.5 倍(95%CI=8.0-22.0)、AST 30 IU/L 以上で

は ALT 30 IU/L 未満と比較して肝がん発生リスクは 14.3 倍(95%CI=8.0-25.8)、GGT 60 IU/L 以上では GGT 60 IU/L 未満と比較して肝がん発症リスクは 5.5 倍(95%CI=3.5-8.8)であった。ALT 値と AST 値は相関が強く(相関係数=0.81)、ALT 値と GGT 値との相関は中程度であった(相関係数=0.43)。GGT 値と肝がん発生リスクとの関連は他の肝機能値と比較して低いいため、以後の解析は ALT 値に限定して進めた。

ALT の値と HCV 感染及び HBV 感染の有無及び組み合わせによる肝がん発症リスクを表 3 に示した。肝炎ウイルス感染者の肝がん発症リスクは、ALT 30 IU/L 未満の者と比較して ALT 30-69 IU/L、ALT 70-99 IU/L、100 IU/L 以上ではそれぞれ 12.0 倍(95%CI=5.8-24.9)、25.6 倍(95%CI=11.3-58.1)、37.1 倍(95%CI=16.3-84.2)であった。肝炎ウイルス陰性者の肝がん発症リスクは、ALT 30 IU/L 未満と比較して ALT 30-69 IU/L、ALT 70 IU/L 以上ではそれぞれ 6.5 倍(95%CI=2.2-18.8)、60.5 倍(95%CI=19.5-187.9)であった。肝炎ウイルス感染者における 10 年間の肝がんの累積発生率は、ALT 30 IU/L 未満、ALT 30-69 IU/L、ALT 70 IU/L 以上でそれぞれ 1.1%、11.0%、27.2%であった(図1)。

さらに、ウイルス感染陰性者で ALT30 IU/L 未満の者を 1 とした場合の肝がん発症リスクは、陰性者で ALT30 IU/L 以上で 9.4 倍(95%CI=3.9-22.3)、陽性者で ALT30 IU/L 未満で 15.2 倍(95%CI=6.1-37.6)、ALT 30-69 IU/L で 180.5 倍(95%CI=89.4-364.2)、ALT 70 IU/L 以上で 454.2 倍(95%CI=221.5-931.2)(p for trend=0.001)であった(表 4)。

## D. 考察

本研究により、肝炎ウイルス感染陰性者と比較して、陽性者で肝がん発症リスクは高いと同時にウイルス感染陰性者においても ALT 値が高いことにより肝がん発症リスクが上昇することが示された。今回の結果

から、肝炎ウイルス感染に対する治療が重要であると同時に、肝炎ウイルス感染陰性者においても適切な医療でのフォローが必要であることが示唆された。

ALT 値や AST 値の上昇と肝細胞がんへの進展との関連はあると考えられているものの、それを検証するための研究は多くは行われていない。Tanaka らは、献血者のうち抗 HCV 抗体陽性かつ HBs 抗原陰性者 1927 名を用いて、血清 ALT 値と肝細胞がん発症との関連を検討し、ALT 高値が肝細胞がん発症と関連することを報告している(30IU/L 未満の者と比較して、30-59IU/L で 6.2 倍、60IU/L 以上の者で 9.5 倍、傾向性有意)。本研究のカットオフ値はこれとは異なるが、ALT 値の上昇に伴い、リスクが増加することを支持している。Suruki らは、ある県における 10 年間の追跡において、667 人の HCV 感染者と 52 人の肝がん発症を把握しており、ALT 値が正常(35IU/L 未満)と比較し、ALT がそれ以上(35IU/L 以上)の異常値の場合、肝がん発症リスクは 4 倍になると報告している。

HCV 感染者における ALT 高値の長期影響についてはあまり解明されていない。Suruki らは追跡研究において ALT 値が常に異常値の者では、常に正常値の者に比べ肝がんリスクが 19.8 になると報告している。また、Persico らは 37 人の HCV 感染者の追跡研究により、ALT 値正常の慢性肝炎患者では、慢性肝炎の進展速度が遅いか進展しないことを報告している。さらに、他の研究では、HCV 感染者で ALT 値正常の肝線維症患者では、組織学的活動性が低く、肝線維症の進展速度も低いことが報告されている。肝発がんに関しては、慢性 HCV 肝炎患者や HCV 感染による代償性肝硬変患者における発癌過程において、長期の ALT 高値が肝がん発生リスクの上昇と強く関連していることが、追跡研究により報告されている。

HCV 感染者では、ALT 値正常の場合、より肝がん

を発症しにくいことから、このような患者は通常インターフェロン治療等の臨床試験から除外されてしまう。しかしながら、いくつかの研究によれば、ALT 値正常の HCV 感染者においても著明な肝の傷害や線維化が見られており、ALT 値正常の HCV 非感染者と比較して肝がん発症リスクは 15 倍となっている。これらは、HCV 感染者で ALT 値正常者がインターフェロン治療から除外されていることに疑問を投げかけるものである。Zeuzem らは、ALT 高値の者と同様に ALT 値正常の者でも、ペグインターフェロン  $\alpha$ -2a とリバビリルンが類似の奏功持続率と安全性が得られていることを報告している。これらのことから、治療は、年齢や感染期間、ウイルス遺伝子型などの総合的評価の結果として適切に提供されていくべきである。本研究の結果からは、ALT 値正常の HCV 感染者から肝がん発生の人口寄与割合は 8.6% である。本研究集団における割合としては高くないが、8.6% の患者が治療により肝がんを発症せずに済むことになるかと推定される。

本研究では、症例数は少ないが、抗 HCV 抗体及び HBs 抗原がともに陰性で ALT 高値の者ではエタノール摂取量を調整後も肝がん発生リスクの増加が見られていた。これは本報が初めての報告である。

肥満との関連については、肝炎ウイルス感染と飲酒から NAFLD や自己免疫性肝疾患、代謝性疾患へ至る過程で ALT 値の上昇が起こっている可能性もある。NAFLD は肥満やメタボリックシンドローム、突発性肝硬変への進展に関与することから、近年注目されている。本研究では、組織学的検討をしていないため、ALT 高値が NAFLD によって引き起こされたのかどうかは不明であるが、肝がん発症リスクの増加は、BMI を調整した後も残っており、肥満や NAFLD のみでは説明できない。いずれにしても、症例数が少ないことから、結果の解釈には注意を要する。

本研究の長所は、地域住民集団を用いた追跡研

究であること、追跡不能率は低いこと(0.1%)、要因に関する情報が肝がん発症の前に収集されていること、そのために、リコールバイアスを回避していること等があげられる。

一方、本研究の限界についてもいくつか挙げられる。第一に、肝炎の進行度や治療に関する臨床情報が得られないことである。インターフェロン治療はHCVやHBV感染患者の治療応答により、肝がん発症リスクを変動させると予想される。日本ではここ10年間にインターフェロン治療が行われるようになり、対象者中の感染者も治療を受けている可能性がある。これは肝がん発症数を、より少なめに見積もることになり、リスクは過小評価されている可能性がある。しかしながら、ほとんどの患者は無症状であり都会ではない地域に居住しているため、該当者の大半はインターフェロン治療を受けておらず、また治療を受けたとしてもその影響は比較的小さいと考えられる。

第二に、ALT値は1回の測定値のみによって評価されているため、誤分類されている可能性がある。Aminotransferaseのレベルは、運動や肝炎ウイルス感染などの肝疾患等に伴って日々変動し、正確性を担保するには、複数回の測定に基づくことが必要であるとされている。さらに、肝細胞がALTを産生できないほどの重度の肝損傷では、臨床情報がなければ、ALT値は正常に分類されてしまう。しかし、もしそのような誤分類が存在するとすれば、それはおそらくランダムに起こっており、結果の過小評価を導くと考えられる。

第三に、肝炎ウイルス感染率や肝炎ウイルスの分布の地域的差異が、肝機能値と肝がん発症との関連に地域差を生じさせる可能性がある。本研究では、地域を調整しているものの、ALT値と肝がん発症との関連に地域差がないことを前提としている。本研究集団からの肝がん発生数が少ないことから、現時点では最終的結論は下せないが、地域差が肝がん

発症に直接与える影響は大きくないものと考えられる。

第四に、本研究ではHBV DNAによるHBV感染の再確認をしていないため、非感染肝がん症例の中には、HBVのオカルト感染者が含まれている可能性がある。またHBs抗原陰転化後に肝がんを発症している可能性もある。これらの誤分類は、あつたとしてもランダムに起こっており、それは結果の過小評価につながっていると考えられる。

加えて、研究の対象が血液試料の提供をうけた者に限られているため、本研究の解析対象者は、多目的コホート研究集団全体の29.7%となっている。男性に比べ女性が多いのは、女性の方が、自治体の提供する健康診査に参加することが多い傾向があるためである。対象者は非対象者と比べ社会経済状態が異なり、喫煙率が低い、運動機会へより多く参加している、緑黄色野菜や果物をより多く摂取しているなど、好ましい生活習慣を営んでいる傾向がある。しかしながら、これらの結果への影響は大きくないものと考えられる。さらに、本研究対象者における肝がんの発生率は10万人あたり46.6であるのに対し、研究対象者全体での発生率は64.2であり、肝炎ウイルス感染により医療の管理下にある対象者は、一般の健康診査には来なくなる可能性がある。これらのことから、本研究の結果を一般化する際に注意が必要である。

## E. 結論

本研究集団対象者全員について、肝炎ウイルス感染マーカーの測定を終了した。本研究で、ALT値高値は肝がん発症リスクの上昇と関連し、リスクは肝炎ウイルス感染の有無にかかわらずALT値依存的に増加していた。方法的問題点から結果の解釈には注意が必要であるが、本研究の結果から、ALT値は、独立した重要な肝がん発症予測マーカーとなりうると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, Mizokami M, Iwasaki M, Tsugane S. Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: A population-based cohort study in Japan. Eur J Cancer Prev. (In press)

Ishiguro S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M,

Sasazuki S, Tsugane S, for the JPHC Study Group. Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study); with special focus on cholelithiasis, body mass index and their effect modification. Cancer Causes Control 2008;19: 33-41.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず