

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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

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

研究分担者

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 21(2009)年 4 月

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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

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

研究分担者

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 21(2009)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 1
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 5
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	—————	3 1
4. 病院受診者集団及び地域集団の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 9
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	—————	4 5
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	5 5
IV. 研究成果の刊行物・別刷	—————	5 7

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

研究代表者 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、食事・栄養素関連要因及びメタボリック症候群肝要因と肝がんとの関連について解析を進め、HCV 感染者において、カロテノイド摂取及びコーヒー摂取がその後の肝がん発症リスクを低下させる一方、高血糖及び肥満などメタボリック症候群関連要因及びその集積、ビタミン C 摂取、緑茶摂取及び女性のイソフラボン摂取は逆に感染後の肝がん罹患リスクを増加させる可能性を示唆した。2) JACC Study 集団では、同様に栄養素摂取および肥満と肝がんリスクとの関連をコホート内症例対照研究によって検討し、BMI 25 以上の肥満との正の関連、ナトリウム、ナイアシンの摂取量との負の関連を確認した。3) 1981-2003 年の大阪府がん登録資料、大阪府下 5 千例の肝がん症例データから、1990 年以後の HCV 関連肝がん罹患率は 50 歳代では大きく低下、60 歳代では 93-98 年にピーク、70 歳代でも 2001 年以後低下していた。また、全国の肝がん死亡率も好発各年齢階級において、1990-2003 年の間に下位年齢から順にピークを迎えていた。4) 地域住民集団 1 万 2 千名において、肝機能検査値(ALT、AST、 γ -GTP)と肝炎ウイルスマーカー、BMI および生活習慣要因との関連を検討した結果、コーヒー飲用との負の関連が特に大きかったのは、男性における γ -GTP および女性 HCV キャリアにおける AST、ALT であり、従来から指摘されている肝機能検査値とコーヒー摂取との負の関連は、肝炎ウイルスマーカーを補正しても観察された。5) 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、病院を受診する HCV-RNA 陽性者の前向き研究を行った結果、カフェイン含有飲料である緑茶、紅茶・ウーロン茶、ドリップコーヒー摂取で、追跡期間中の ALT 上昇に対する予防効果が示された。野菜・果物摂取、抗酸化ビタミン摂取は ALT 上昇と有意な関連がなかった。

研究分担者

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

ス(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。そこで本研究は、既存コホート集団、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

A. 研究目的

わが国における肝がんの発症には C 型肝炎ウイル

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、肝炎ウイルス感染状況を特定した集団について、イソフラボン・大豆摂取、野菜・果物及びカロテノイド・ビタミンC、及びその他の栄養素摂取、緑茶・コーヒー摂取及び肥満や糖尿病等メタボリック症候群関連要因と肝がん発症との関連、肝炎ウイルスマーカー、body mass index (BMI)、飲酒・喫煙習慣及びコーヒー摂取と肝機能検査値(AST、ALT、 γ -GTP)の関連について、肝炎ウイルス感染状況を考慮して検討した。また、HCV感染者における追跡期間中の「ALT上昇」と関連する生活習慣要因について検討を行った。さらに、記述疫学資料を用いて、HCV関連肝がん罹患率及び死亡率の年次推移を分析し、慢性肝炎患者を対象としたコーヒーによる予防介入研究を進捗した。

B. 研究方法

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、1990-94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ある。本研究では、1993年に研究開始したコホートII群(年齢構成の異なる1地区を除く)について、研究開始時40-69歳までの日本人で、ベースライン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。そして、肝炎ウイルス感染の有無によるイソフラボン・大豆摂取、野菜・果物及びカロテノイド・ビタミンC摂取、緑茶・コーヒー摂取及び肥満や糖尿病等メタボリック症候群関連要因と肝がん発症との関連についての解析を進めた。ベースライン時収集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。対象者の住所異動及び生存死亡を把握

し、研究開始後2005-6年末までに発生した肝がんをOutcomeとした。大豆製品、野菜・果物に関する情報はベースライン自記式調査票の食事頻度調査項目から得、その頻度と目安量から1日あたりの摂取量を計算した。大豆製品摂取量及びイソフラボン(ゲニステイン、ダイゼイン)摂取量、野菜・果物摂取量及びレチノール、 α カロテン、 β カロテン、ビタミンC量を算出した。コーヒー・緑茶摂取は、ベースライン調査票の摂取頻度からカテゴリー分けした。メタボ関連要因(高血圧、高血糖、低HDLコレステロール、高中性脂肪、過体重)については、1)高血圧:収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上または降圧剤服用中、2)高血糖:血糖100mg/dL以上(空腹時)または140mg/dL以上(空腹時以外)、3)低HDLコレステロール:HDLコレステロール40mg/dl未満、4)高中性脂肪:中性脂肪150mg/dl以上、5)過体重:BMI25以上(BMI=体重Kg/(身長m)²)と定義し、さらに、メタボ関連要因の集積(いわゆるメタボリック症候群)については、1)上記のうち、3つ以上の項目のあり、及び2)上記のうち、過体重の他2つ以上の項目のありを集積ありと定義した。1)イソフラボン・大豆摂取、2)果物・野菜及びレチノール・ α カロテン・ β カロテン・ビタミンC等抗酸化栄養素摂取、3)コーヒー・緑茶摂取、4)メタボ症候群関連要因及びその集積について、肝炎ウイルス感染の有無別にみたリスクを調整ハザード比(HR)及びその95%信頼区間(95%CI)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人から抽出した。同研究では、2003年までの肝臓がん死亡者および2001年までの

肝臓がん罹患者を症例、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を実施した。今回の分析対象者は、上記症例対照研究で抗 HCV 抗体を測定した者とし、各要因及び交絡要因の情報は、ベースライン調査票から得た。身長・体重から算出した BMI により、BMI 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上、栄養素については三分位によりカテゴリー化し、肝がんの調整オッズ比(OR)を求めた。

3. 記述疫学資料を用いた検討

大阪府がん登録資料を用いて 1981-2003 年の HCC 罹患率を性別・年齢別(50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳)、暦年別に算出した。米国 NCI が提供する Joinpoint 解析ソフトを用いて、この間の罹患率が屈曲する暦年を求めるとともに、罹患率曲線の傾きに相当する罹患率の年次変化量を求めた。次に、大阪府下 10 施設から HCV 抗体検査が導入された 1990 年から 2003 年までの HCC 患者の HCV 抗体検査結果から、性別、年齢別(50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳)、暦年別(1990-92 年、93-95 年、96-98 年、99-2001 年、2002-03 年)の HCV 抗体陽性割合を算出した。肝がん罹患率に対応する性、年齢、暦年の肝がん患者における HCV 抗体陽性割合を乗じ、1990-2003 年の HCV 関連肝がん罹患率の推移を観察した。人口動態死亡統計から全国の 1985-2006 年の肝がん死亡率を 50-79 歳まで 5 歳毎に表し、その年次推移の特徴を大阪府での肝がんおよび HCV 関連肝がん罹患率と比較した。

4. 佐賀の地域集団における検討

対象者は、日本多施設共同コホート研究(Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study, J-MICC Study)ー佐賀地区ーのベースライン調査への参加者である。旧佐賀市の居住者で、調査参加時

の年齢が 40-69 才までの男女を対象に、生活習慣・病歴などに関する調査票への記入、血液検査と遺伝子解析のための採血、血圧測定、身長・体重・体脂肪率・腹囲・臀囲の計測、電子歩数計による身体活動量の測定、および長期間の健康状況に関する追跡調査を依頼し、肝機能検査値(AST, ALT, γ -GTP)、第二世代 HCV 抗体、HBs 抗原を含む検査値を測定した。今回の検討では、情報不備者等を除外した 12007 名(男 5030 名、女 6977 名)を解析の対象とした。データ解析は性別に行い、共分散分析により AST, ALT, γ -GTP の補正平均値を推定すると共に、重回帰分析により傾向性の検定を行った。

5. 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 型慢性肝炎患者から構成されるコホート集団を設定している。HCV-RNA 陽性者のうち他肝疾患合併者、既肝細胞癌罹患患者、インターフェロン投与中の者、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。6 ヶ月後 ALT 値と 12 ヶ月後 ALT 値から計算した平均 ALT を結果指標として、ロジスティック回帰モデルにより、各種生活習慣要因の OR および 95%CI を算出した。

6. コーヒーを用いた介入研究

昨年度は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ハノイ地域において現地調査に基づき計画を立案し、ハノイ医科大学附属病院の入院・外来患者リストを元に、対象候補者の選定作

業を行った。しかし、ベトナム側の研究協力者の当初の見通しとは異なり、協力機関であるハノイ医科大学の倫理審査委員会は、対象者を外来・入院患者から募集するのではなく、一般住民の中から集めるようにとの判断を下したため、ベトナムでの研究の実施は不可能となった。そこで、計画を変更し、日本国内で本研究を実施することとした。これに伴い、対象者の条件を、①C型慢性活動性肝炎の臨床診断があること、②肝硬変に至っていないこと、③30歳以上75歳未満、④本人の希望により、慢性肝炎の積極的治療を受けていない者、または治療中・治療後であるが、炎症が十分抑制できていない者(ALT>40IU/L)、に設定し直した。研究計画を修正後に倫理審査委員会での承認を受け、大阪府立成人病センター病院、大阪府立急性期医療センター、豊川市民病院の外来患者から対象者を選定することとなった。2009年1月からエントリーを開始した。

(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. 多目的コホート集団における検討

研究対象とした男女19,998人のうち、12年で、101人(男性69人、女性32人)の肝がん発生があった。

男性では、イソフラボン・大豆摂取量と肝がん罹患に関連はみられなかった。女性では、イソフラボン摂取最大群の肝がんリスクは、ゲニステインで約3倍、ダイゼインで約4倍増加し、統計学的有意性はなかったが、大豆製品摂取でも、約2倍リスクが増加して

いた。肝炎ウイルス陽性者に限った場合、結果は全対象者のものと同様であった。

野菜果物高摂取群は、男女にかかわらず、より年齢が高く、喫煙者や、飲酒量、コーヒー摂取量が少なく、ゲニステインを多く摂取する傾向がみられた。各野菜・果物摂取群におけるHCV及びHBV感染率は類似していた。野菜と果物の合計摂取量と肝がん罹患に関連はみられなかった。個別にみると、野菜・緑黄色野菜・緑葉野菜摂取量最大群でそれぞれ0.61倍、0.65倍、0.59倍のリスク低下がみられた。一方、果物摂取により肝がんリスクは高くなる傾向がみられた。また、抗酸化物質の種類別にみると、レチノール摂取量と肝がん罹患に関連はなかったが、αカロテン・βカロテン摂取最大群のリスクが低下する傾向がみられた。一方、ビタミンC摂取により肝がんリスクは高くなる傾向がみられ、喫煙状況で層別化した場合、野菜及びαカロテン・βカロテン摂取では、非喫煙者における負の関連がさらに明確になった一方、ビタミンCの高摂取によるリスクの有意な上昇が見られた。

コーヒー高摂取により、肝がん罹患リスクは0.5倍に低下していた(傾向 $p=0.036$)。肝炎ウイルス感染群でも結果は同様であった。リスクの低下傾向は男性の方が女性より明確であった。一方、ウイルス感染状況にかかわらず、緑茶高摂取と肝がん罹患リスクとの関連はみられなかった。

本研究の定義によるメタボ症候群関連要因ありの割合は、高血圧59%、高血糖21%、低HDLコレステロール23%、高中性脂肪24%、過体重31%であった。また、対象者の22%に3つ以上のメタボ関連要因重積があり、16%に過体重及び2つ以上のメタボ関連要因重積があった。メタボ関連要因の集積のある群は、ない群と比較して、肝がんの発生リスクが約2倍高くなった。要因を個別にみると、肝がんの発生リスクは高血糖または過体重で高かったが、その他の要因については、関連は明確でなかった。この傾向

は、C型肝炎ウイルス感染あり群でも同様であった。

関連のあった高血糖と過体重について、詳しくみると、BMIが高くなるほど肝がんの発生するリスクが高くなる傾向がみられ、高血糖も過体重もない人に比べ、高血糖と過体重が重なると肝がん発生リスクが全対象者で4倍、HCV陽性群においても3.4倍、肝炎ウイルス感染陰性群においても5.1倍増加していた。

2. JACC Study 集団における検討

対象者全体では、BMI 25未満と比較して、25以上30未満で有意な肝臓がんリスク上昇が認められた(OR 1.96、95%CI 1.31-2.94)。BMI 30以上については該当者が少ないこともあり統計学的に有意ではないが、ORは1.54と上昇傾向であった。HCV抗体陽性者では、BMI 25未満と比較して、25以上30未満でOR 2.13(95%CI 1.23-3.72)、30以上で2.80(同0.72-10.9)となり、BMIが高いほどリスクが上昇していた(trend $p = 0.004$)。HCV Ab陰性者ではBMI 30以上の肝臓がん症例がなかったが、BMI 25以上ではOR 1.70と有意ではないものの1よりも高かった。一方、ナトリウムとナイアシン摂取量が多い群が有意に高いORを示し、傾向性の検定も有意であった(ナトリウム:最高3分位のOR 0.42、95%CI 0.21-0.87、trend $p = 0.019$ 。ナイアシン:同 0.45、0.23-0.90、0.026)。他方、レチノールは摂取量最高3分位で有意に高いOR(OR 2.27、1.11-4.63、0.030)を示した。

HCV抗体陽性者に分析対象者を限定した場合、ナトリウム・ナイアシン摂取量と肝臓がんリスクとの負の相関は、全分析対象者の場合よりも強くなり、摂取量最高3分位のOR(95%CI)はそれぞれ0.19(0.07-0.53)、0.21(0.07-0.65)であった。レチノールについては、摂取量最高3分位のORは1.74と1よりも高かったが、摂取量増加に伴う有意なOR上昇はみられなかった。

3. 記述疫学資料を用いた検討

大阪府がん登録より1981-2003年に63,862例の肝がん罹患を把握した。肝がん罹患率のピークは50歳代では男が1986年で10万人あたり142、女1991年で20、60歳代では男1995年300、女1997年69、70歳代では男女とも2000年で296と118であった。ピーク以後は全年齢で急激に罹患率が減少し、特に男の60歳代の1995年以後の減少率は10万人あたり年間22であった。1990-2003年の大阪府における肝がん患者でのHCV抗体陽性割合は男女とも、どの年齢においても、この期間中に頭打ちもしくは減少に転じていた。HCV関連肝がんの1990-2003年の罹患率は、50歳代では男女とも1990年以後大きく低下し、60歳代では93-98年にピークを向え、70歳代は2001年以後低下していた。これに対し、非HCV関連肝がん(大部分はHBV関連)の罹患率は、この間ほぼ横ばいであった。一方、人口動態死亡統計を基に、日本の50-79歳の肝がん罹患率を5歳階級別に1985-2006年について見ると、死亡率のピークは55-59歳から60-64歳、65-69歳、70-74歳の順に、1990年、1995年、1998年、2003年となった。また、75-79歳ではこの間では明らかなピークは認めず2004年頃からほぼ頭打ちになっていた。この年次推移の特徴は、大阪の肝がん罹患率の推移のパターンを2-4年遅らせたものに類似していた。

4. 佐賀の地域集団における検討

対象者12007名の平均年齢は56.0才であった。HCVキャリアは272名(陽性率2.3%)、HBVキャリアは215名(陽性率1.8%)であった。

男性($n = 5030$)では、肝機能検査値と有意な正の関連が見られたのはHCV抗体(AST、ALT、 γ -GTPの全てで傾向性 $P < 0.0001$)、HBs抗原(ASTの $P = 0.002$ 、ALTの $P = 0.005$)、BMI(AST、ALT、 γ -GTPの全てで傾向性 $P < 0.0001$)、アルコール摂取量

(ASTと γ -GTPの傾向性 $P < 0.0001$)で肝機能値と有意な正の関連、コーヒー飲用量 (AST、ALT、 γ -GTP の全てで傾向性 $P < 0.0001$)で肝機能値と有意な負の関連がみられた。喫煙量については、 γ -GTP とは正の関連(傾向性 $P < 0.0001$)が見られたが、ASTとは負の関連(傾向性 $P = 0.0002$)が観察され、傾向が一定でなかった。

女性 ($n = 5030$)では、HCV 抗体 (AST、ALT、 γ -GTP の全てで傾向性 $P < 0.0001$)、BMI (AST、ALT、 γ -GTP の全てで傾向性 $P < 0.0001$)、アルコール摂取量 (AST、ALT、 γ -GTP の全てで傾向性 $P < 0.0001$)で肝機能値と有意な正の関連、コーヒー飲用量 (AST、ALT、 γ -GTP の全てで傾向性 $P < 0.0001$)で肝機能値と有意な負の関連がみられた。HBs 抗原については、ASTとは正の関連 ($P = 0.01$)が見られたが、 γ -GTPとは負の関連 ($P = 0.01$)が見られ、傾向が一定でなかった。喫煙量については、 γ -GTP とは正の関連(傾向性 $P = 0.001$)が見られたが、ASTとは負の関連(傾向性 $P = 0.001$)が観察され、男性と同様に傾向が一定でなかった。

男性 HCV キャリア ($n = 124$)で肝機能検査値と有意な関連が見られたのは飲酒のみ(正の関連、ASTの傾向性 $P = 0.02$ 、 γ -GTPの傾向性 $P = 0.0001$)であった。女性 HCV キャリア ($n = 148$)で肝機能検査値と有意な関連が見られたのは飲酒(正の関連、 γ -GTPの傾向性 $P = 0.001$)とコーヒー飲用(負の関連、ASTの傾向性 $P = 0.005$ 、ALTの傾向性 $P = 0.03$)であった。男性 HBV キャリア ($n = 90$)で肝機能検査値と有意な関連が見られたのは BMI(正の関連、ALTの傾向性 $P = 0.04$)と飲酒(正の関連、ASTの傾向性 $P = 0.001$ 、 γ -GTPの傾向性 $P < 0.0001$)であった。女性 HBV キャリア ($n = 125$)で、肝機能検査値と有意な関連が見られたのは飲酒のみ(正の関連、ASTの傾向性 $P = 0.05$)であった。

統計学的に有意な負の傾向性が検出された箇所

(男性全員の AST・ALT・ γ -GTP、女性全員の AST・ALT・ γ -GTP、女性 HCV キャリアの AST・ALT)について、コーヒーを「一日 5 杯以上飲む」人の平均値から「飲まない」人の平均値を差し引いた値 (U/L)を計算すると、男性全員において AST -3.5、ALT -4.0、 γ -GTP -10.8、女性全員において AST -1.2、ALT -1.4、 γ -GTP -5.2、女性 HCV キャリアにおいて AST -21.1、ALT -16.9 であった。すなわち、コーヒー飲用との負の関連が特に強いのは、男性における γ -GTP および女性 HCV キャリアにおける AST・ALT である事が示唆された。

5. 大阪病院受診者集団における検討

対象者 649 人のうち、登録時に生活習慣、生活環境要因に関する情報および臨床情報が得られたものは、509 人であった。登録時の ALT 値が正常で、12カ月の追跡期間中に IFN 治療を受けていない、かつ、6ヵ月後と12ヵ月後の ALT 値が得られた 171 人を、今回の解析対象とした。追跡期間中の平均 ALT が 46 以上に上昇したものは 30 人 (18%) であった。

カフェイン含有飲料については、緑茶を「毎日 1 杯以上摂取」する者で、ALT 上昇に対する OR が有意に低下していた ($OR=0.22$; $95\%CI=0.06-0.75$, Trend $P=0.011$)。また、紅茶・ウーロン茶に関しては、「毎日 1 杯以上摂取」する者で OR が有意に低下し ($OR=0.18$; $95\%CI=0.03-0.79$)、量反応関係は境界域の有意性を示した。コーヒー摂取においては、明らかな関連を認めなかった。

しかし、コーヒー飲料別に検討したところ、ドリップコーヒーの「毎日 1 杯以上摂取」で OR が低下したが ($OR=0.29$; $95\%CI=0.06-1.02$)、デカフェ・コーヒーでは、「飲まない」ものと比べて「飲む」者の OR は約 7 倍に上昇していた ($OR=6.99$; $95\%CI=1.11-40.0$)。

野菜・果物摂取と追跡期間中の ALT 上昇との関連については、緑の濃い葉野菜で、「週に 2-6 回」摂

取する者で OR が上昇していた (OR=2.92 ; 95%CI=0.95-10.4)。抗酸化ビタミン摂取やその他のビタミンについては明らかな関連を認めなかった。

D. 考察

多目的コホート研究における検討から、女性においてイソフラボン摂取と肝がんとの間に正の関連が見られた機序としては、第一に、イソフラボンは受容体と結合すると、エストラジオールと拮抗するため、女性では抗エストロゲン作用を呈する可能性、第二に、女性では、血中エストラジオール濃度が大豆製品摂取量と強い負の関連を示すことから、イソフラボンは女性肝発がんにおけるエストロゲンによる予防的効果を阻害する可能性、さらに、エストロゲンを介した IL-6 の阻害による肝がん予防効果を妨げてしまう可能性などが示唆される。男性ではイソフラボンはエストロゲン作用を呈することから、男性ではエストロゲンは予防の方向に働くと考えられるが、本研究では、関連がみられなかった。男性では、テストステロンレベルが肝がんのリスクを増加させるという報告もあり、アンドロゲン優位の状態が、イソフラボンの作用を見えにくくしているのかもしれない。

野菜や果物は、その中に含まれる抗酸化物質の作用によって、いくつかの部位のがんに予防的に働くことが知られているが、今回の HCV あるいは HBV 陽性者に限った解析では、 α カロテン、 β カロテンの予防的関連はさらに強くなった。肝炎ウイルス陽性者では、炎症により発がんに関わるフリーラジカルが産生されるので、そのフリーラジカルを抗酸化物質が除去するのではないかと考えられる。一方、ビタミン C は肝がんのリスク要因の一つと考えられている鉄の吸収を高めてしまうことが知られており、ビタミン C 摂取を控えた方がいいのかもしれない。

コーヒーや緑茶摂取と肝がんとの関連について検討した先行研究のほとんどは、肝がんの最大の危険

因子である HBV、HCV 感染を考慮していない。コーヒーやカフェインは、肝機能酵素活性を改善すると示唆され、また、コーヒーは、前がん病変である肝疾患や肝硬変のリスクを低下することも示唆されている。このことから、コーヒーは、肝細胞炎症を軽減することにより肝病変の悪化を抑制して、肝がんへの進展を予防すると考えられる。

緑茶の肝がんにおける役割はよくわかっていない。い緑茶はビタミン C を含んでいるが、ビタミン C は、抗酸化物質としての役割のみでなく、体内鉄貯蔵の指標となるフェリチンと正に関連している。フェリチン過剰は、肝線維化を促進することが知られている。日本人で緑茶と肝がんに関連が見られなかったのは、ビタミン C の発がん予防作用と促進作用が共存していたためかもしれない。

肝炎ウイルス感染有無にかかわらず、メタボ関連要因の集積は肝がん発生の予測因子となることが示された。また、肥満や高血糖が寄与する主な因子であった。肝炎ウイルスに感染していても、肥満や高血糖・糖尿病を予防することにより、肝がんへの進行を予防できる可能性がある。メタボ関連要因の一つである肥満は、インスリン抵抗性や脂肪肝を引き起こし、腫瘍壊死因子 TNF- α の肝臓内への放出やインターロイキン IL-6 や IL-8 などのサイトカイン分泌を促進させ、非アルコール性脂肪性肝炎を引き起こすと考えられている。肥満や糖尿病は肝の炎症、酸化ストレスや脂質過酸化反応を引き起こし、肝障害、繊維化、肝硬変、肝がんへと進展していくと推察される。

本研究から、メタボ関連要因は、ウイルス感染者でも非感染者でも肝がん発症に影響を及ぼすと予想された。しかし、肝がん患者のほとんどは HCV または HBV の少なくともどちらかに感染しており、NAFLD・NASH から肝がんへ進展するのは一部であり、感染がなく NASH・NAFLD から肝がん発症に導く要因の寄与は大きくない。しかし、肝炎ウイルスの関係しな

い肝がんが増えていることを考えれば、メタ要因の寄与は増加していくと予想される。

JACC 研究集団を用いたコホート内症例対照研究では、BMI 25 以上 30 未満の OR は 1.96 で、コホート研究のメタ・アナリシス (Br J Cancer 2007; 97: 1005-1008) での BMI 18.5 以上 25 未満に対する 25 以上 30 未満、30 以上の相対危険度の統合推定値 1.17、1.89 よりもかなり高かった。この差が偶然誤差であるのか、あるいは HCV 関連肝がんが多く、高度肥満者が少ない日本の特徴であるのかについては、日本の他の研究とも合わせて今後検討する必要がある。栄養素摂取状況に関しては、とくにナトリウムとナイアシンで摂取量と肝臓がんリスクとの間に負の相関を認め、関連は HCV Ab 陽性者でより強かった。ナトリウムに関しては、HCV 感染者の一部がベースライン時点ですでに肝硬変による腹水貯留を生じており、これに対する食事療法として食塩制限を実施していた可能性が考えられる。ナイアシンについては先行研究がほとんどないが、介入研究においてビタミン B2 とナイアシンの併用により、若年者の肝がん死亡リスクが減少したとの報告があり (J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1240-1247)、さらに他の研究において検討する意義があると思われる。

記述疫学資料を用いた検討では、大阪府における最近の肝がん罹患率は急激に減少していること、その原因は HCV 関連肝がん罹患率が急激に減少していることであることが明らかになった。我が国では、患者の大部分は肝がんが死因となるため、肝がん死亡率の年次推移は診断から死亡までの平均 2-4 年のタイムラグにおいて、罹患率の年次推移の特徴を反映することが予測される。今回観察した大阪府の肝がん罹患率と全国の肝がん死亡率との変化のズレを考え合わせると、大阪で起きていた HCV 感染者の

高齢化と減少による肝がん罹患率の急激な変化は、全国にもあてはめて考えることができる。大阪府で見られた肝がん罹患率の減少は、50 歳代では C 型慢性肝炎に対するインターフェロン単独治療が導入された 1990 年代初めより以前に起きていたことから、治療の影響によるものとは考えにくい。しかし、2002 年以後 C 型慢性肝炎の治療効果は大きく改善したため、今後は HCV キャリアの減少に加えて肝炎治療による肝がん罹患の減少が期待できる。

佐賀の地域集団における検討では、全男女および女性 HCV キャリアにおいて、コーヒー摂取が肝機能検査値の低下と関連している事が明らかとなった。男性 HCV キャリア、男性 HBV キャリアおよび女性 HBV キャリアでもコーヒー飲用と共に肝機能検査値は低下する傾向が見られたが、統計学的に有意ではなかった。約 12000 名というかなりの数の対象者の検討ではあるが、HCV キャリアおよび HBV キャリアの性別の対象者数は 90-148 名であり、対象者数が少ない事が有意な関連を検出できなかった一因である可能性がある。本研究には、研究方法にともなう限界があるが、他の研究でも非常に一貫したコーヒー摂取と肝機能検査値との負の関連が観察されており、今回肝炎ウイルス感染を考慮した上でこの関連が観察されたことは注目に値する。また、特に女性 HCV キャリアにおいて強い負の関連が見られた点も興味深い。HCV キャリアなどのハイリスク群を対象とした介入研究が望まれる。

大阪病院受診者集団における検討では、カフェイン含有飲料である緑茶、紅茶・ウーロン茶、ドリップコーヒーで、一貫して追跡時の ALT 上昇に対する予防効果を認めたことから、カフェインが関与している可能性が考えられる。特に、コーヒー飲料別の検討で、ドリップコーヒーの高摂取によるオッズ比の低下、デ

カフェ・コーヒー摂取によるオッズ比の上昇を認めたことから、カフェインと ALT 値との関連が示唆された。今回、野菜・果物摂取や抗酸化ビタミンと ALT 上昇との明らかな関連は検出されなかった。ただし、解析対象者が少ないことによる検出力不足の可能性も否定できない。

E. 結論

多目的コホート集団の追跡研究により、HCV 感染者において、カロテノイド摂取及びコーヒー摂取がその後の肝がん発症リスクを低下させる一方、高血糖及び肥満などメタボリック症候群関連要因及びその集積、ビタミン C 摂取、緑茶摂取及び女性のイソフラボン摂取は逆に感染後の肝がん罹患リスクを増加させる可能性が示唆された。また JACC Study の解析から、HCV 陽性者に分析対象者を限定した場合、肝臓がんリスクは BMI 25 以上の肥満とは正の関連、ナトリウム、ナイアシンの摂取量とは負の関連を示した。記述疫学資料を用いた検討では、大阪府における最近の肝がん罹患率は急激に減少しており、その原因は HCV 関連肝がん罹患率が急激に減少していることによる。全国の死亡統計との比較により、大阪府で見られたこの傾向は、全国にも当てはまるものと考えられた。佐賀の地域集団における検討では、肝炎ウイルス感染を考慮してもコーヒー飲用が肝機能検査値の低下と関連していた。大学病院受診者集団における前向きな検討では、カフェイン含有飲料で ALT 上昇が抑制される可能性が示唆された。野菜・果物摂取や抗酸化ビタミン摂取と ALT 上昇については、明らかな関連がみられなかった。

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.* 2009; 18: 26-32
2. Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S. Isoflavone consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int J Cancer.* 2009; 124: 1644-1649
3. Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S. Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study in Japan. *Br J Cancer.* 2009; 100: 181-4
4. Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Noda M, Tsugane S. Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status: a large-scale population-based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II). *Cancer Causes Control.* (in press)
5. Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S. Alcohol drinking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 816-838.
6. Hayashino Y, Fukuhara S, Okamura T, Yamato H, Tanaka H, Tanaka T, Kadowaki T, Ueshima H, For The HIPOP-OHP Research Group. A

- prospective study of passive smoking and risk of diabetes in a cohort of workers. *Diabetes Care* 2008; 31:732-4.
- chronic hepatitis C? *Hepatol Res.* 2008; 38: 860-8
7. Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yabuuchi I, Yoshihara H, Inoue A, Kato M, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Hayashi N, Tsukuma H. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* 2008; 148: 820-6.
8. 田中英夫. 特定健診における肝機能異常値の評価. *総合臨牀* 2008; 57: 1559-1562.
9. 田中英夫. 我が国における肝細胞癌の疫学動向. *日本臨牀* 2009 (印刷中)
10. 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
11. Sakamoto T, Higaki Y, Hara M, Ichiba M, Horita M, Mizuta T, Eguchi Y, Yasutake T, Ozaki I, Yamamoto K, Onohara S, Kawazoe S, Shigematsu H, Koizumi S, Tanaka K. Interaction between interleukin-1 β -31T/C gene polymorphism and drinking and smoking habits on the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *Cancer Lett* 2008; 271: 98-104
12. 田中恵太郎. 生活習慣と肝臓がん. *BIO Clinica* 2008; 28: 1285-90
13. 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
- 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生要因
に関する疫学的検討

研究分担者 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。本年度は、1993年より開始した多目的コホート研究コホートII群のうち、肝炎ウイルス感染マーカーを測定した約2万人について、イソフラボン・大豆摂取、野菜・果物及びカロテノイド・ビタミンC摂取、緑茶・コーヒー摂取及びメタボリック症候群関連要因と肝がん発症との関連について、肝炎ウイルス感染状況を考慮した検討を行った。

その結果、肝炎ウイルス感染の有無にかかわらず、肝がん罹患リスクは、イソフラボン・大豆高摂取により女性で3-4倍増加していた。また、野菜・緑黄色野菜・緑の葉野菜や α 及び β カロテン高摂取群で低下し、反対に果物摂取、ビタミンC摂取により高くなる傾向がみられた。さらに、コーヒー摂取により肝炎ウイルス感染群においても肝がんリスクを有意に低下する一方、緑茶摂取ではリスクの低下は見られなかった。一方、近年注目されているメタボリックシンドローム関連要因の集積により、C型肝炎ウイルス感染者において2倍のリスク上昇がみられたが、これには、特に高血糖と肥満が寄与していた。以上のことから、C型肝炎ウイルス感染者において、カロテノイド摂取及びコーヒー摂取がその後の肝がん発症リスクを低下させる一方、高血糖及び肥満などメタボリック症候群関連要因及びその集積、ビタミンC摂取、緑茶摂取及び女性のイソフラボン摂取は逆に感染後の肝がん罹患リスクを増加させる可能性が示唆された。

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

岩崎基・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長

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

島津太一・国立がんセンターがん予防・検診研究センター 研究員

溝上雅史・国立国際医療センター肝炎・免疫研究センター センター長

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、現在の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して研究を進めている。

本年度は、肝炎ウイルス感染マーカーを測定した約2万人について、イソフラボン・大豆摂取、野菜・果物及びカロテノイド・ビタミンC摂取、緑茶・コーヒー摂取及びメタボリック症候群関連要因と肝がん発症との関連について、肝炎ウイルス感染状況を考慮した検討を行った。

背景

A-1 イソフラボン・大豆摂取と肝がんとの関連

HCVやHBV感染率には男女差がないのに、肝がん罹患率は約2倍男性が女性より多いことが知られ

ている。この理由としては、男性と女性で飲酒や喫煙などの環境要因の曝露量が異なることが上げられるが、さらに、実験研究などからは、女性ホルモンの影響が指摘されている。動物実験からは、卵巣を摘出したマウスで、肝発癌誘導物質への感受性が高くなること、また、エストロゲン投与による雄マウスの肝発癌が抑制されることが報告されている。さらに、エストロゲンによってIL-6を抑制された雌マウスでは肝がん発生リスクが低下することも示されている。疫学的には、若い閉経年齢や、閉経前の卵巣切除により肝がんリスクが上昇することも報告されている。これらのことから、女性ホルモン、特にエストロゲンが肝がんへの進展に予防的に働いていることが示唆されている。

イソフラボン、17β-エストラジオールと類似した構造で、エストロゲン受容体(ER)との結合能を有するため、肝発がんに影響を与えられと考えられる。イソフラボンは、レセプターと結合する際に、内因性エストロゲンと競合し、エストロゲン様作用とエストロゲン拮抗作用を合わせ持つ。男性と女性でエストラジオールの生理的活性レベルが異なるため、男性と女性でイソフラボンの効果にも差異があると考えられる。しかし、先行研究ではイソフラボンや大豆摂取と肝がんとの関連は一貫しておらず、性及び肝炎ウイルス感染状況を考慮した検討がない。

A-2 野菜・果物及び抗酸化関連栄養素摂取と肝がんとの関連

多くの部位のがんで、野菜果物摂取によるがん予防効果が示唆されているが、肝がんについてはその関連は不明である。野菜・果物はレチノールやカロテノイド、ビタミンCなどの抗酸化物質の主要な供給源であり、がん予防効果があると考えられている。しかし、介入研究では、すべての抗酸化物質が肝がんに予防的に働いているわけではない。

A-3 コーヒー及び緑茶摂取と肝がんとの関連

コーヒーと緑茶は、ポリフェノールなどの抗酸化物質を含むことから、がん予防に関連することが示唆されてきた。肝がんとの関連については疫学的エビデンスが必ずしも十分であるとはいえない。コーヒーについては、コホート研究や症例対照研究、メタアナリシスなどから肝がんとの負の関連が示唆されているが、これらのほとんどは、肝炎ウイルス感染状況を考慮していない。また、緑茶との関連についての研究はほとんどなく、肝がんへの影響については良くわかっていない。

A-4 メタボリック(メタボ)症候群関連要因と肝がんとの関連

メタボ症候群と肝がんとの関連については、いくつかの構成要素との関連が指摘されているものの、まだよくわかっていない。肝がんのかかなりの割合が非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)をはじめとする突発性肝硬変から進展しており、また、NASHに代表される非アルコール性脂肪肝(NAFLD)はインスリン抵抗性及びその他のメタボ症候群関連要因に伴って見られることが知られている。一方、HCVは代謝障害を代表するインスリン抵抗性や糖尿病、低コレステロール血症、脂質異常症などと関連している。糖尿病はさらに独立に強く肝がんに関連すると示唆されており、HCVへの感染はインスリンを仲介する発がん進展因子とも考えられている。しかしながら、疫学的エビデンスは、いくつかの要素に関する検討に限られており、さらに、肝炎ウイルス感染を考慮した研究はほとんどない。

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者を各解析の対象とした。

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、メタボリック症候群関連指標及び肝炎ウイルス感染マーカーの測定

血漿ALT値、血圧値、血糖値、総コレステロール値、中性脂肪、HDL-コレステロール値、身長、体重は血液試料提供時の健康診査時の結果を用いた。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。
また、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. 要因の評価

大豆製品、野菜・果物に関する情報はベースライン自記式調査票の食事頻度調査項目から得、その頻度と目安量から 1 日あたりの摂取量を計算した。

大豆製品は、豆腐、味噌汁、納豆を用い、大豆製品摂取量及びイソフラボン(ゲニステイン、ダイゼイン)摂取量を求めた。また、野菜摂取は漬物(野沢菜漬・高菜漬、その他の野菜漬物)、緑葉野菜(ほうれん草、白菜)、ニンジン、トマト及び 100%野菜ジュースから、果物はりんご、柑橘類、100%フルーツジュースから計算し、さらに、レチノール、 α カロテン、 β カロテン、ビタミンC量を算出した。これらはすべて3分位のカテゴリーに分けた。

コーヒー・緑茶摂取は、ベースライン調査票の摂取頻度から、それぞれ、コーヒー:飲まない、1日1杯未満、1日1-2杯、1日3杯以上、お茶:1日3杯未満、1日3-4杯、1日5杯以上に分けた。

メタボ関連要因(高血圧、高血糖、低HDLコレステロール、高中性脂肪、過体重)については、1)高血圧:収縮期血圧 130mmHg 以上または拡張期血圧 85mmHg 以上または降圧剤服用中、2)高血糖:血糖 100mg/dL 以上(空腹時)または 140mg/dL 以上(空腹時以外)、3)低HDLコレステロール:HDLコレステロール 40mg/dl 未満、4)高中性脂肪:中性脂肪 150mg/dl 以上、5)過体重:BMI25 以上(BMI=体重 Kg/(身長 m)²)と定義し、さらに、メタボ関連要因の集積(いわゆるメタボリック症候群)については、1)上記のうち、3つ以上の項目のある人、及び2)上記のうち、過体重の他2つ以上の項目のある人、を集積ありと定義した。

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から除外した。

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解析のタイミングにより、2005年または2006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とした。

1)イソフラボン・大豆摂取、2)果物・野菜及びレチノール・ α カロテン・ β カロテン・ビタミンC等抗酸化関連栄養素摂取、3)コーヒー・緑茶摂取、4)メタボ症候群関連要因及びその集積について、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、性、地域、年齢の他、喫煙、糖尿病歴、肥満等を調整した。解析はSASまたはStata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

この集団でのHCV陽性率は5.3%、HBV陽性率は2.5%であった。

C-1 イソフラボン・大豆摂取と肝がんとの関連

研究対象とした男女19,998人のうち、11.8年の追跡期間(総人年:235,811人年)中、101人(男性69人、女性32人)の肝がん発生があった。

イソフラボンの主要成分であるゲニステイン摂取の高い群は、男女にかかわらず、より年齢が高く、喫煙や飲酒習慣を持つ者が少なく、コーヒー摂取が少なく、野菜摂取の多い傾向がみられた。また既閉経女性で、ゲニステイン摂取の多い傾向があった。各ゲニステイン摂取群において、HCV及びHBV感染率は差異がなかった。

男性では、イソフラボン・大豆摂取量と肝がん罹患に関連はみられなかった。女性では、イソフラボン摂取最大群の肝がんリスクは、ゲニステインで約3倍、ダイゼインで約4倍増加し、統計学的有意性はなかったが、大豆製品摂取でも、約2倍リスクが増加していた(表1)。

肝炎ウイルス陽性者に限った場合、結果は全対象者のものと同様であった(表2)。

C-2 野菜・果物及び抗酸化関連栄養素摂取と肝がんとの関連

研究対象とした男女19,998人のうち、11.8年の追跡期間(総人年:235,811人年)中、101人(男性69人、女性32人)の肝がん発生があった。

野菜果物高摂取群は、男女にかかわらず、より年

齢が高く、喫煙者や、飲酒量、コーヒー摂取量が少なく、ゲニステインを多く摂取する傾向がみられた。各野菜・果物摂取群におけるHCV及びHBV感染率は類似していた。

野菜と果物の合計摂取量と肝がん罹患に関連はみられなかった。個別にみると、野菜・緑黄色野菜・緑葉野菜摂取量最大群でそれぞれ0.61倍、0.65倍、0.59倍のリスク低下がみられた。一方、果物摂取により肝がんリスクは高くなる傾向がみられた(表3)。また、抗酸化物質の種類別にみると、レチノール摂取量と肝がん罹患に関連はなかったが、 α カロテン・ β カロテン摂取最大群のリスクが低下する傾向がみられた。一方、ビタミンC摂取により肝がんリスクは高くなる傾向がみられた(表4)。喫煙状況で層別化した場合、野菜及び α カロテン・ β カロテン摂取では、非喫煙者における負の関連がさらに明確になった一方、ビタミンCの高摂取によりリスクの有意な上昇が見られた。

C-3 コーヒー及び緑茶摂取と肝がんとの関連

研究対象とした男女18,815人のうち、12.7年の追跡期間(総人年:238,517人年)中、110人(男性73人、女性37人)の肝がん発生があった。

対象者の33%はコーヒーをほとんど飲まない一方、9%はコーヒーを毎日3杯以上摂取していた。また、対象者の63%は毎日3杯以上緑茶を摂取していた。肝炎ウイルス感染群における分布は全対象者の場合と類似していた。

コーヒー高摂取群は、より喫煙者が多く、緑茶の摂取が少なく、やせていて、糖尿病歴のある者が少ない傾向がみられた。緑茶高摂取群は、飲酒量やコーヒー摂取、糖尿病歴のある者の割合、ALT値が少ない傾向があった。肝炎ウイルス陽性群では、喫煙者が、緑茶高摂取群で多かった。

コーヒー高摂取により、肝がん罹患リスクは約0.5

倍に低下していた(傾向 $p=0.036$)。肝炎ウイルス感染群でも結果は同様であった。リスクの低下傾向は男性の方が女性より明確であった(表 5)。

一方、ウイルス感染状況にかかわらず、緑茶高摂取と肝がん罹患リスクとの関連はみられなかった(表 6)。

C-4 メタボリック(メタボ)症候群関連要因と肝がんとの関連

研究対象とした男女 17590 人のうち、12.7 年の追跡期間(総人年:222,800 人年)中、102 人(男性 67 人、女性 35 人)の肝がん発生があった。

本研究の定義によるメタボ症候群関連要因ありの割合は、高血圧 59%、高血糖 21%、低 HDL コレステロール 23%、高中性脂肪 24%、過体重 31%であった。また、対象者の 22% に 3 つ以上のメタボ関連要因重積があり、16% に過体重及び 2 つ以上のメタボ関連要因重積があった。

メタボ関連要因の集積のある群は、ない群と比較して、肝がんの発生リスクが約 2 倍高くなった。要因を個別にみると、肝がんの発生リスクは高血糖または過体重で高かったが、その他の要因については、関連は明確でなかった(表 7)。この傾向は、C 型肝炎ウイルス感染あり群でも同様であった(表 8)。

関連のあった高血糖と過体重について、詳しくみると、BMI が高くなるほど肝がんの発生するリスクが高くなる傾向がみられ、高血糖も過体重もない人に比べ、高血糖と過体重が重なると肝がん発生リスクが全対象者で 4 倍、HCV 陽性群においても 3.4 倍、肝炎ウイルス感染陰性群においても 5.1 倍増加していた。肥満度と高血糖にリスク修飾はみられなかった(表 9)。

D. 考察

D-1 イソフラボン・大豆摂取と肝がんとの関連

本研究は、イソフラボン摂取による女性肝がんのリスク増加を報告した最初の研究である。過去のイソフラボンや大豆摂取と肝がんとの関連に関する疫学研究の結果は一致していない。2 つの追跡研究と 1 つの症例対照研究からは、味噌汁摂取と肝がん死亡との負の関連が報告されている。Lei らは、肝硬変患者において、ゲニステイン摂取が肝がんリスクを低下させることを報告している。一方、いくつかの症例対照研究では、豆腐や豆類摂取が肝がんリスクに関連がなかったことを報告している。しかしながら、これらの研究のほとんどは、最も重要な交絡因子である HCV 及び HBV 感染状況を考慮していない。さらに、男女別の解析もなされていない。

エストロゲンと肝がんとの関連については、よくわかっていないが、先行研究では、エストロゲンの肝がんや肝線維化に対する予防効果が報告されている。Yu らは、ホルモン補充療法が肝がん発症リスクを低下させ、閉経年齢が低いことや、閉経前の卵巣切除が肝がんのリスク要因となることを報告している。また、Tanaka らは、エストロゲン低下を伴うテストステロン増加が肝硬変患者の肝がんリスクを増加させることを報告している。閉経は肝線維化の進展を助長する働きがあるのかもしれない。動物実験からは、正常エストロゲン値の雌と比較して、雄や低エストロゲン値の雌では、線維化がより進んでいることが報告されていた。さらに、ER β と野生型 ER α の発現は肝硬変患者より肝がん患者で低く、また、変異 ER は男性肝がん患者の方が、女性より多い。これらのことから、エストロゲンのエストロゲンと ER 反応が、肝防御に重要な役割を担っていると考えられる。

女性においてイソフラボン摂取と肝がんとの間に正の関連が見られた機序としては以下の可能性が考えられる。第一に、イソフラボンは受容体と結合すると、エストラジオールと拮抗するため、女性では抗エストロゲン作用を呈する可能性である。多くの疫

学研究では、イソフラボン摂取と乳がんリスクとの負の関連は、イソフラボンの抗エストロゲン作用によるものと示唆されている。第二に、女性では、血中エストラジオール濃度が大豆製品摂取量と強い負の関連を示す。このことから、イソフラボンは女性肝発がんにおけるエストロゲンによる予防的効果を妨げてしまうと考えられる。さらに、イソフラボンの抗エストロゲン作用は、雌マウスにおけるエストロゲンによる IL-6 分泌阻害による肝がんリスクの低下などから、エストロゲンを介した IL-6 の阻害による肝がん予防効果を妨げてしまうことが示唆される。

本研究では、大豆製品のうちどれが肝がんリスク増加に貢献しているのかを検証してみたところ、納豆(発酵大豆)が他の食品よりも強い関連を示していた。わが国においては、納豆がイソフラボンの最大寄与食品であることから、この結果は矛盾しない。さらに、ゲニステインやダイゼインは、ヒトの腸内細菌のみでなく食物にも含まれるβグリコシダーゼによって加水分解されることによって生成されたイソフラボンアグリコン(非配糖体)として吸収されるため、発酵食品に含まれるイソフラボンアグリコンの方がグリコシドより生物活性が高いと考えられる。

本研究では、閉経状況によって層別化しても、女性のイソフラボンと肝がんとの正の関連に差異はなかった。このことは、乳がんの場合と類似しており、閉経前に受けたイソフラボンの抗エストロゲン作用は、閉経以降も持続すると解釈できる。一方、男性ではイソフラボンはエストロゲン作用を呈することから、男性ではエストロゲンは予防の方向に働くと考えられる。しかし本研究では、関連がみられなかった。男性では、テストステロンレベルが肝がんのリスクを増加させるという報告もあり、アンドロゲン優位の状態が、イソフラボンの作用を見えにくくしているのかもしれない。

D-2 野菜・果物及び抗酸化関連栄養素摂取と肝がんとの関連

野菜や果物は、その中に含まれる抗酸化物質の作用によって、いくつかの部位のがんに予防的に働くことが知られている。抗酸化物質のなかでもカロテノイドは、動物実験により肝発がん抑制作用が示されている。また、肝炎ウイルス陽性の肝硬変患者に通常の治療にプラスしてカロテノイドを投与する介入研究では、投与群で、肝がん発生が50%減少したことが報告されている。今回の研究でも、αカロテン、βカロテンを多く含む野菜をたくさん摂取した方が肝がんのリスクが低下していた。また、HCVあるいはHBV陽性者に限った解析では、αカロテン、βカロテンの予防的関連はさらに強くなった。肝炎ウイルス陽性者では、炎症により発がんに関わるフリーラジカルが産生されるので、そのフリーラジカルを抗酸化物質が除去するのではないかと考えられる。一方、同じ抗酸化物質であるビタミンCは、高摂取によりリスクが上昇する傾向がみられた。ビタミンCは肝がんのリスク要因の一つと考えられている鉄の吸収を高めてしまうことが知られており、ビタミンC摂取を控えた方がいいのかもしれない。

D-3 コーヒー及び緑茶摂取と肝がんとの関連

コーヒーや緑茶摂取と肝がんとの関連について検討した先行研究のほとんどは、肝がんの最大の危険因子であるHBV、HCV感染を考慮していない。本研究は、肝炎ウイルス感染の有無別にコーヒー及び緑茶摂取と肝がん罹患との関連を前向きに検討した最初の研究である。

コーヒーと肝がん罹患との関連については多くの疫学研究がなされており、ほぼ一貫して、負の関連が観察されている。本研究においても、感染を調整した場合でも感染ありに限定した群でも量反応的な負の関連がみられていた。機序としては、コーヒ