

一に主に含まれる3つの因子、すなわちクロロゲン酸、カフェイン、kahweolやcafestolなどのジテルペンがその肝がんの予防に貢献していると考えられるが、そのうちジテルペンについてはインスタントやフィルターや濾過したコーヒーではほとんど含まれていないため、クロロゲン酸とカフェインが主な候補因子と考えられる。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ている。また、コーヒーは、肝発癌の前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。いくつかの実験研究からは、肝発癌に予防的に働くことが示唆されているが、疫学研究は限られている。本研究からは、緑茶は少なくともリスク低下の方向には働いていないように見える。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おり、緑茶高摂取は、ビタミンCを介して鉄吸収を増加させ、肝発がんに結びつく可能性がある。日本人における緑茶からのビタミンCの寄与は13%程度であるが、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。

D-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

本研究から、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、要因のうち、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といえる。

メタボ関連要因の集積の肝がん罹患への影響に関する疫学的研究は限られており、肝炎ウイルス感染状況も考慮されていない、メタボ構成要因の一つが欠けている、などエビデンスは不十分である。一方、その構成要因のうち、糖尿病と肥満など、特定の因子については多くの疫学的研究が既に行われている。しかしこれらについても、肝炎ウイルス感染状況については十分考慮されてこなかった。

もともと、非アルコール性脂肪肝炎から肝硬変や肝がんに至ることがあることから、インスリン抵抗性や糖尿病などメタボ関連要因が肝がんへの進展と関連しているのではないかと示唆されていた。しかし、そのメカニズムはよく解明されていない。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。このことから、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、そして肝がんへと進展していくと推察される。

また、血中リポ蛋白合成・代謝において肝臓が主要な役割を担っており、慢性肝疾患の患者では、脂質代謝障害が多くみられる。メタボリック症候群では、遊離脂肪酸(FFA)が大きくなった脂肪組織から豊富に放出される。FFAは、HDL コレステロールの低下や LDL コレステロールの増加とともに、肝におけるブドウ糖、中性脂肪、超低密度リポ蛋白(VLDL)の分泌を増大させる。この VLDL 分泌と脂肪酸の β 酸化が、肝における中性脂肪合成の増加を来すと考えられる。しかしながら、本研究では HDL コレステロールと肝がんとの関連は明確では

なかった。

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から肝がんに進展するのは、一部である。そのため、感染でなくNASHや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、肝炎ウイルスの関関係しない肝がんが増えていることを考えれば、メタボ要因の寄与は増加していくと予想される。

E. 結論

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。

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(1):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(7):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(1):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)

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当せず。

表 1. Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) for hepatocellular carcinoma (HCC) according to isoflavone and soy food consumption among Japanese men and women

Men (N=7,215)					Women (N=12,783)						
	No. of cases	Person-years of follow-up	HR (95%CI) ¹	HR (95%CI) ²		No. of cases	Person-years of follow-up	HR (95%CI) ¹	HR (95%CI) ²		
Genistein (mg/day)					Genistein (mg/day)						
Low	<12.0	26	27,304	1	1	Low	<12.2	6	50,398	1	1
Middle	12.0-20.0	16	27,793	0.66 (0.35-1.23)	0.78 (0.41-1.49)	Middle	12.2-19.6	12	51,424	2.36 (0.88-6.32)	2.36 (0.85-6.51)
High	≥20.0	27	27,863	1.07 (0.61-1.89)	1.13 (0.60-2.11)	High	≥19.6	14	51,029	2.86 (1.07-7.64)	3.19 (1.13-9.00)
<i>P</i> _{trend} 0.93					<i>P</i> _{trend} 0.03						
Daidzein (mg/day)					Daidzein (mg/day)						
Low	<8.0	26	27,310	1	1	Low	<8.1	5	50,402	1	1
Middle	8.0-12.8	17	27,781	0.69 (0.37-1.29)	0.81 (0.43-1.54)	Middle	8.1-12.6	13	51,408	3.08 (1.09-8.70)	3.10 (1.07-8.99)
High	≥12.8	26	27,869	1.03 (0.58-1.82)	1.09 (0.58-2.05)	High	≥12.6	14	51,041	3.46 (1.21-9.83)	3.90 (1.30-11.69)
<i>P</i> _{trend} 0.98					<i>P</i> _{trend} 0.02						
Soy food (g/day)					Soy food (g/day)						
Low	<37.6	26	27,318	1	1	Low	<38.2	8	50,403	1	1
Middle	37.6-65.0	16	27,738	0.65 (0.34-1.21)	0.77 (0.40-1.47)	Middle	38.2-62.8	11	51,056	1.51 (0.60-3.78)	1.68 (0.65-4.35)
High	≥65.0	27	27,904	1.05 (0.60-1.84)	1.10 (0.59-2.03)	High	≥62.8	13	51,393	1.74 (0.71-4.28)	1.74 (0.67-4.52)
<i>P</i> _{trend} 0.97					<i>P</i> _{trend} 0.22						

¹ Adjusted for age and area.

² Adjusted for age, area, HCV, HBsAg, smoking status, alcohol consumption, and intake of coffee and vegetables. Further adjusted for menopausal status in women.

表 2. Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) for hepatocellular carcinoma (HCC) according to isoflavone and soy product consumption among Japanese men and women who were anti-HCV- or HBsAg-positive

anti-HCV- and/or HBsAg-positive group					anti-HCV- and/or HBsAg-positive group				
Men (N=699)					Women (N=890)				
	No. of cases	Person-years of follow-up	HR (95%CI) ¹	HR (95%CI) ²		No. of cases	Person-years of follow-up	HR (95%CI) ¹	HR (95%CI) ²
Genistein					Genistein				
Low	22	2,481	1	1	Low	4	3,426	1	1
Middle	12	2,493	0.58 (0.29-1.20)	0.59 (0.28-1.24)	Middle	11	3,504	3.28 (1.02-10.48)	3.11 (0.92-10.51)
High	23	2,451	1.06 (0.56-2.00)	1.05 (0.52-2.12)	High	10	3,507	3.07 (0.94-10.09)	3.30 (0.92-11.82)
<i>P</i> _{trend} 0.99					<i>P</i> _{trend} 0.06				
Daidzein					Daidzein				
Low	22	2,481	1	1	Low	4	3,427	1	1
Middle	13	2,483	0.63 (0.31-1.26)	0.63 (0.31-1.31)	Middle	11	3,498	3.27 (1.02-10.47)	3.12 (0.92-10.56)
High	22	2,460	1.00 (0.52-1.89)	0.97 (0.48-1.98)	High	10	3,512	3.08 (0.94-10.13)	3.32 (0.93-11.88)
<i>P</i> _{trend} 0.88					<i>P</i> _{trend} 0.06				
Soy food					Soy food				
Low	22	2,483	1	1	Low	8	3,393	1	1
Middle	12	2,482	0.61 (0.30-1.26)	0.61 (0.29-1.28)	Middle	8	3,518	1.11 (0.41-3.05)	0.97 (0.34-2.77)
High	23	2,459	1.10 (0.58-2.06)	1.10 (0.55-2.20)	High	9	3,526	1.18 (0.44-3.12)	1.02 (0.36-2.94)
<i>P</i> _{trend} 0.86					<i>P</i> _{trend} 0.74				

¹ Adjusted for age and area.

² Adjusted for age, area, smoking status, alcohol consumption, and intake of coffee and vegetables. Further adjusted for menopausal status in women.

表 3. Hazard ratio and 95% confidence intervals for hepatocellular carcinoma according to tertile of intake of vegetables and fruit, JPHC Study (n=19,998).

	Lowest	Middle	Highest	P _{trend}
Total vegetables and fruit				
Median (g/day)	55.3	120.3	200.9	
No. of cases/Person-years of follow-up	32 / 79,057	22 / 78,938	47 / 77,816	
Age, area, sex-adjusted HR (95%CI)	1.00	0.71 (0.41-1.23)	1.23 (0.78-1.94)	0.38
Multivariate HR ^a (95%CI)	1.00	0.78 (0.45-1.38)	1.14 (0.70-1.86)	0.56
Vegetables				
Median (g/day)	25.6	51.7	88.5	
No. of cases/Person-years of follow-up	37 / 78,971	31 / 79,183	33 / 77,657	
Age, area, sex-adjusted HR (95%CI)	1.00	0.88 (0.55-1.43)	0.81 (0.50-1.29)	0.37
Multivariate HR ^a (95%CI)	1.00	0.79 (0.48-1.31)	0.61 (0.36-1.03)	0.07
Green-yellow vegetables				
Median (g/day)	10.1	23.1	42.3	
No. of cases/Person-years of follow-up	44 / 78,234	24 / 79,272	33 / 78,305	
Age, area, sex-adjusted HR (95%CI)	1.00	0.66 (0.40-1.09)	0.81 (0.51-1.28)	0.27
Multivariate HR ^a (95%CI)	1.00	0.55 (0.33-0.94)	0.65 (0.39-1.08)	0.06
Green leafy vegetables				
Median (g/day)	7.1	17.0	32.3	
No. of cases/Person-years of follow-up	42 / 78,473	31 / 79,018	28 / 78,320	
Age, area, sex-adjusted HR (95%CI)	1.00	0.82 (0.51-1.30)	0.72 (0.44-1.17)	0.17
Multivariate HR ^a (95%CI)	1.00	0.71 (0.44-1.17)	0.59 (0.35-1.01)	0.04
Fruit				
Median (g/day)	13.4	68.0	120.3	
No. of cases/Person-years of follow-up	29 / 78,795	25 / 78,872	47 / 78,144	
Age, area, sex-adjusted HR (95%CI)	1.00	0.91 (0.53-1.56)	1.30 (0.81-2.09)	0.32
Multivariate HR ^b (95%CI)	1.00	1.08 (0.61-1.91)	1.45 (0.85-2.48)	0.19
Fruit excluding 100 percent fruit juice				
Median (g/day)	11.8	46.8	97.2	
No. of cases/Person-years of follow-up	32 / 78,489	26 / 78,961	43 / 78,361	
Age, area, sex-adjusted HR (95%CI)	1.00	0.97 (0.58-1.65)	1.24 (0.77-1.99)	0.40
Multivariate HR ^b (95%CI)	1.00	0.79 (0.45-1.38)	1.08 (0.65-1.82)	0.81

^a Adjusted for age, area, sex, HCV, HBsAg, smoking status, alcohol consumption, body mass index, history of diabetes mellitus and intake of coffee, genistein and fruit. ^b Adjusted for age, area, sex, HCV, HBsAg, smoking status, alcohol consumption, body mass index, past history of diabetes mellitus and intake of coffee, genistein and vegetable.

表 4. Hazard ratio and 95% confidence intervals for hepatocellular carcinoma according to tertile of intake of nutrient, JPHC Study (n=19,998)

	Lowest	Middle	Highest	P _{trend}
Retinol				
Median (mg/day)	114.8	282.7	397.2	
No. of cases/Person-years of follow-up	33 / 78,650	34 / 78,824	34 / 78,338	
Age, area, sex-adjusted HR (95%CI)	1.00	1.24 (0.75-2.03)	1.37 (0.84-2.23)	0.20
Multivariate HR ^a (95%CI)	1.00	1.26 (0.76-2.10)	1.07 (0.64-1.79)	0.65
α-carotene				
Median (mg/day)	50.4	146.6	561.2	
No. of cases/Person-years of follow-up	40 / 78,660	28 / 78,756	33 / 78,395	
Age, area, sex-adjusted RR (95%CI)	1.00	0.78 (0.48-1.27)	0.81 (0.51-1.29)	0.34
Multivariate HR ^a (95%CI)	1.00	0.73 (0.44-1.22)	0.69 (0.42-1.15)	0.14
β-carotene				
Median (mg/day)	602.2	1355.7	2319.0	
No. of cases/Person-years of follow-up	39 / 78,628	30 / 79,082	32 / 78,101	
Age, area, sex-adjusted HR (95%CI)	1.00	0.87 (0.54-1.41)	0.79 (0.49-1.26)	0.31
Multivariate HR ^a (95%CI)	1.00	0.82 (0.50-1.35)	0.64 (0.38-1.08)	0.10
Vitamin C				
Median (mg/day)	36.4	67.8	93.9	
No. of cases/Person-years of follow-up	23 / 78,495	34 / 78,964	44 / 78,352	
Age, area, sex-adjusted HR (95%CI)	1.00	1.41 (0.82-2.40)	1.33 (0.79-2.24)	0.39
Multivariate HR ^a (95%CI)	1.00	1.74 (0.996-3.06)	1.38 (0.80-2.40)	0.44

^a Adjusted for age, area, sex, HCV, HBsAg, smoking status, alcohol consumption, body mass index, history of diabetes mellitus and intake of coffee and genistein.

表 5 Hazard ratios (HR) (95% confidence interval: CI) of hepatocellular carcinoma according to coffee consumption

	Total	Coffee consumption				<i>p</i> for trend
		almost never	<1 cup/day (95%CI)	1-2 cups/day (95%CI)	≥3 cups/day (95%CI)	
<i>All subjects</i>						
Number of subjects	18,815	6,324	5,752	5,093	1,646	
Person-years	238,517	80,378	73,155	64,331	20,654	
Number of cases	110	51	35	18	6	
Sex-, age- and area-adjusted		1.00 (Reference)	0.77 (0.50- 1.18)	0.50 (0.29- 0.88)	0.54 (0.23- 1.27)	0.019
Multivariate-adjusted*		1.00 (Reference)	0.67 (0.42- 1.07)	0.49 (0.27- 0.91)	0.54 (0.21- 1.39)	0.025
Men		1.00 (Reference)	0.79 (0.46- 1.37)	0.37 (0.17- 0.81)	0.32 (0.10- 1.10)	0.006
Women		1.00 (Reference)	0.39 (0.15- 1.03)	0.92 (0.36- 2.38)	0.69 (0.11- 4.22)	0.615
<i>HCV or HBsAg positive</i>						
Number of subjects	1,499	525	475	368	131	
Person-years	18,050	6,327	5,725	4,415	1,584	
Number of cases	92	43	28	15	6	
Sex-, age- and area-adjusted		1.00 (Reference)	0.66 (0.41- 1.07)	0.51 (0.28- 0.95)	0.50 (0.21- 1.22)	0.026
Multivariate-adjusted*		1.00 (Reference)	0.55 (0.33- 0.93)	0.47 (0.24- 0.93)	0.61 (0.23- 1.62)	0.036
Men		1.00 (Reference)	0.67 (0.37- 1.22)	0.36 (0.15- 0.84)	0.40 (0.12- 1.38)	0.017
Women		1.00 (Reference)	0.23 (0.06- 0.93)	1.43 (0.45- 4.50)	0.94 (0.11- 7.92)	0.833
<i>HCV positive</i>						
Number of subjects	1,058	388	330	260	80	
Person-years	12,474	4,595	3,908	3,043	928	
Number of cases	80	38	24	12	6	
Sex-, age- and area-adjusted		1.00 (Reference)	0.70 (0.42- 1.19)	0.40 (0.20- 0.82)	0.62 (0.25- 1.53)	0.028
Multivariate-adjusted*		1.00 (Reference)	0.56 (0.32- 0.99)	0.40 (0.18- 0.88)	0.78 (0.28- 2.15)	0.065
Men		1.00 (Reference)	0.67 (0.34- 1.31)	0.31 (0.12- 0.81)	0.53 (0.14- 1.92)	0.032
Women		1.00 (Reference)	0.39 (0.10- 1.61)	0.72 (0.17- 3.11)	2.54 (0.22- 29.37)	0.964

* Model includes sex (stratified, men and women combined only), age (stratified, 5-year age categories), area (stratified, 6 PHC areas), smoking status (never, past, current), weekly ethanol intake (past, <weekly, <150 g/week, ≥150 g/week), body mass index (<25, 25-27, ≥27), history of diabetes mellitus (yes or no), coffee consumption (never, <1 cup/day, 1-2 cups/day, ≥3 cups/day), green tea consumption (<3 cup/day, 3-4 cups/day, ≥5 cups/day), serum ALT level (IU/L, continuous), HCV infection status (anti-HCV antibody-negative, -positive, not included in the analysis restricted to HCV-positive subjects) and HBV infection status (HbsAg-negative, -positive)

表 6 Hazard ratios (HR) (95% confidence interval: CI) of hepatocellular carcinoma according to green tea consumption

	Total	Green tea consumption			<i>p</i> for trend
		<3 cup/day	3-4 cups/day (95%CI)	≥5 cups/day (95%CI)	
<i>All subjects</i>					
Number of subjects	18,815	7,023	6,137	5,655	
Person-years	238,517	88,484	77,979	72,054	
Number of cases	110	32	44	34	
Sex-, age- and area-adjusted		1.00 (Reference)	1.42 (0.89- 2.24)	1.13 (0.69- 1.85)	0.827
Multivariate-adjusted*		1.00 (Reference)	1.62 (0.97- 2.69)	1.44 (0.84- 2.45)	0.108
Men		1.00 (Reference)	1.20 (0.64- 2.23)	1.18 (0.63- 2.20)	0.287
Women		1.00 (Reference)	2.58 (1.01- 6.59)	1.48 (0.54- 4.08)	0.397
<i>HCV or HBsAg positive</i>					
Number of subjects	1,499	563	508	428	
Person-years	18,050	6,796	6,172	5,082	
Number of cases	92	25	36	31	
Sex-, age- and area-adjusted		1.00 (Reference)	1.47 (0.87- 2.49)	1.48 (0.86- 2.56)	0.250
Multivariate-adjusted*		1.00 (Reference)	1.68 (0.94- 3.02)	1.64 (0.91- 2.97)	0.092
Men		1.00 (Reference)	1.41 (0.69- 2.88)	1.70 (0.85- 3.41)	0.062
Women		1.00 (Reference)	2.41 (0.73- 7.92)	0.87 (0.24- 3.15)	0.951
<i>HCV positive</i>					
Number of subjects	1,058	354	385	319	
Person-years	12,474	4,130	4,650	3,694	
Number of cases	80	22	32	26	
Sex-, age- and area-adjusted		1.00 (Reference)	1.46 (0.83- 2.57)	1.42 (0.79- 2.58)	0.525
Multivariate-adjusted*		1.00 (Reference)	1.79 (0.95- 3.38)	1.69 (0.87- 3.29)	0.154
Men		1.00 (Reference)	1.48 (0.67- 3.25)	1.83 (0.84- 3.99)	0.110
Women		1.00 (Reference)	3.06 (0.82- 11.39)	1.07 (0.24- 4.89)	0.874

* Model includes sex (stratified, men and women combined only), age (stratified, 5-year age categories), area (stratified, 6 PHC areas), smoking status (never, past, current), weekly ethanol intake (past, <weekly, <150 g/week, ≥150 g/week), body mass index (<25, 25-27, ≥27), history of diabetes mellitus (yes or no), coffee consumption (never, <1 cup/day, 1-2 cups/day, ≥3 cups/day), green tea consumption (<3 cup/day, 3-4 cups/day, ≥5 cups/day), serum ALT level (IU/L, continuous), HCV infection status (anti-HCV antibody-negative, -positive, not included in the analysis restricted to HCV-positive subjects) and HBV infection status (HbsAg-negative, -positive)

表 7 Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) of hepatocellular carcinoma according to the metabolic factors*

		Number of subjects	Number of cases	Person-years	HR	(CI)
<i>Components of metabolic factors</i>						
High blood pressure						
	Absent	7,156	35	90,694	1.00	
	Present	10,434	67	132,107	0.97	(0.62- 1.53)
High glucose						
	Absent	13,950	65	177,493	1.00	
	Present	3,640	37	45,307	1.75	(1.11- 2.74)
Low HDL- cholesterol						
	Absent	13,487	70	170,673	1.00	
	Present	4,103	32	52,128	1.17	(0.72- 1.92)
High triglycerides						
	Absent	13,442	87	170,277	1.00	
	Present	4,148	15	52,523	0.75	(0.40- 1.39)
Overweight						
	Absent	12,180	64	153,362	1.00	
	Present	5,410	38	69,438	2.22	(1.42- 3.48)
<i>Metabolic factors in the aggregate</i>						
≥3 factors						
	Absent	13,692	73	173,316	1.00	
	Present	3,898	29	49,485	1.68	(1.06- 2.66)
≥2 factors in addition to being overweight						
	Absent	14,756	81	186,608	1.00	
	Present	2,834	21	36,192	2.14	(1.27- 3.61)

* Model includes gender (stratified, men and women combined only), age (stratified, 5-year age categories), area (stratified, 6 PHC areas), smoking status (never, past, current), weekly ethanol intake (past, never, <weekly, <150g per week, 150-300g per week, ≥300g per week), coffee intake (never, 1-2 days/week, 3-4 days/week, everyday (1-2 cups/day, ≥3 cups/day), total cholesterol (mg/dl, continuous) and HCV infection status (anti-HCV antibody negative, positive) and HBV infection status (HbsAg negative, positive) and individual components of metabolic syndrome, namely, high blood pressure, high glucose, low HDL-cholesterol, high triglycerides, and overweight (yes, no)

表 8 Hazard ratios and 95% confidence intervals of hepatocellular carcinoma according to metabolic factors by hepatitis viral infection status*

		HCV-antibody positive subjects				HCV-antibody and HBsAg negative subjects					
		Number of subjects	Number of cases	Person-years	HR	(CI)	Number of subjects	Number of cases	Person-years	HR	(CI)
<i>Components of metabolic factors</i>											
High blood pressure											
	Absent	346	26	4,113.2	1.00		6,650	7	84,548.0	1.00	
	Present	612	47	7,142.0	0.98	(0.56- 1.72)	9,563	11	121,691.1	0.60	(0.21- 1.70)
High glucose											
	Absent	730	48	8,678.0	1.00		12,889	10	164,622.3	1.00	
	Present	228	25	2,577.2	1.49	(0.85- 2.61)	3,324	8	41,616.8	2.48	(0.93- 6.60)
Low HDL- cholesterol											
	Absent	705	48	8,346.6	1.00		12,445	14	158,055.8	1.00	
	Present	253	25	2,908.6	1.18	(0.65- 2.16)	3,768	4	48,183.3	0.63	(0.18- 2.17)
High triglycerides											
	Absent	779	63	9,117.6	1.00		12,307	13	156,661.8	1.00	
	Present	179	10	2,137.6	0.64	(0.30- 1.39)	3,906	5	49,577.3	2.14	(0.64- 7.18)
Overweight											
	Absent	706	44	8,335.5	1.00		141,479	11	11,883.0	1.00	
	Present	252	29	2,919.7	2.66	(1.54- 4.62)	64,760	7	4,678.5	1.81	(0.64- 5.07)
<i>Metabolic factors in the aggregate</i>											
≥3 factors											
	Absent	753	51	8,850.8	1.00		12,596	12	160,133.1	1.00	
	Present	205	22	2,404.4	1.83	(1.05- 3.18)	3,617	6	46,106.0	1.80	(0.65- 4.98)
≥2 factors in addition to being overweight											
	Absent	826	57	9,710.2	1.00		13,556	14	172,296.2	1.00	
	Present	132	16	1,545.0	2.57	(1.37- 4.80)	2,647	4	33,942.9	1.79	(0.57- 5.63)

* Model includes gender (stratified, men and women combined only), age (stratified, 5-year age categories), area (stratified, 6 PHC areas), smoking status (never, past, current), weekly ethanol intake (past, never, <weekly, <150g per week, 150-300g per week, ≥300g per week), coffee intake (never, 1-2 days/week, 3-4 days/week, everyday (1-2 cups/day, ≥3 cups/day), total cholesterol (mg/dl, continuous) and HCV infection status (anti-HCV antibody negative, positive) and HBV infection status (HbsAg negative, positive) and individual components of metabolic syndrome, namely, high blood pressure, high glucose, low HDL-cholesterol, high triglycerides, and overweight (yes, no)

表 9 Hazard ratios and 95% confidence intervals of hepatocellular carcinoma according to body mass index and glucose level status*

	Total subjects						HCV-antibody positive subjects						HCV-antibody and HBsAg negative subjects								
	Number of subjects	Number of cases	Person-years	HR	(CI)	Number of subjects	Number of cases	Person-years	HR*	(CI)	Number of subjects	Number of cases	Person-years	HR	(CI)	Number of subjects	Number of cases	Person-years	HR	(CI)	
Body mass index																					
<25	12,180	64	153,362.4	1.00		704	44	8,335.5	1.00		11,193	11	141,479.4	1.00							
25-27	2,903	21	37,183.2	2.07	(1.22- 3.52)	150	16	1,690.6	2.55	(1.34- 4.85)	2,684	4	34,619.2	1.91	(0.59- 6.14)						
≥27	2,507	17	32,255.0	2.72	(1.51- 4.89)	102	13	1,229.1	3.08	(1.51- 6.30)	2,336	3	30,140.5	1.84	(0.48- 7.04)						
<i>P</i> for trend				0.019					0.017					0.414							
Overweight																					
High glucose																					
Absent	9,874	43	124,802.5	1.00		550	29	6,549.6	1.00		9,101	8	115,441.0	1.00							
Absent	2,306	21	52,690.9	1.57	(0.88- 2.79)	156	15	1,785.9	1.75	(0.86- 3.58)	2,092	3	26,038.4	1.14	(0.28- 4.62)						
Present	4,076	22	28,559.9	2.01	(1.16- 3.49)	180	19	2,128.4	3.06	(1.59- 5.88)	3,788	2	49,181.3	0.77	(0.16- 3.69)						
Present	1,334	16	16,747.3	4.10	(2.19- 7.69)	72	10	791.3	3.36	(1.47- 7.68)	1,232	5	15,578.4	5.14	(1.60- 16.6)						
<i>P</i> for interaction between high glucose and overweight				0.620					0.369					0.121							

* Adjusted for age (stratified, 5-year age categories), area (stratified, 6 PHC areas), smoking status (never, past, current), weekly ethanol intake (past, never, <weekly, <150g per week, 150-300g per week, ≥300g per week), coffee intake (never, 1-2 days/week, 3-4 days/week, every day (1-2 cups/day, ≥3 cups/day), total cholesterol (mg/dl, continuous), and HCV infection status (anti-HCV antibody-negative, -positive) and HBV infection status (HBsAg-negative, -positive)

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
分担研究報告書

地域住民コホート集団における C 型肝炎ウイルス感染者の
肝臓がん発生関連要因の検討
—肥満、栄養素摂取状況と肝臓がんリスクとの関連—

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

研究要旨 地域住民コホート集団において、コホート内症例対照研究により、肥満、栄養素摂取状況と肝臓がんリスクとの関連を検討した。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、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。

研究協力者

黒沢 洋一 鳥取大学医学部医学科健康政策医学
教授

小谷 和彦 自治医科大学地域医療学センター
公衆衛生学 講師

柴田 彰 久留米大学医学部公衆衛生学 准教授

玉腰 暁子 愛知医科大学医学部公衆衛生学
准教授

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス感染者における肝臓がん発生には、喫煙、飲酒が正に、コーヒー飲用が負に関連することが指摘されている。これら生活習慣に加え、最近、肥満が肝臓がん発生リスクを上昇させる可能性が示唆されているが、コホート研究においては C 型肝炎ウイルス感染を考慮した研究はほとんどない (Br J Cancer 2007; 97: 1005-1008)。また栄養摂取状況と肝臓がん発生リスクの関連に関する疫学データも乏しいのが現状である (World Cancer Research Fund 2007)。

そこで本研究では、生活習慣改善による肝臓がん発生子防の手がかりを得るため、C 型肝炎ウイルス感染を考慮した上で、肥満および栄養摂取状況と肝臓がんリスクとの関連をコホート内症例対照研究により検討した。

B. 研究方法

研究対象者など

本研究の対象者は、文部科学省の助成による大規模コホート研究 (JACC Study [the Japan Collaborative Cohort Study]) の参加者、45 調査地区、110,792 人 (ベースライン時点で 40-79 歳) のうち、1988-1990 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 37 調査地区、39,242 人から選択された。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 (症例 1 例につき 2-3 例) を対照とした、コホート内症例対照研究を実施し、抗 C 型肝炎ウイルス抗体 (HCV Ab [第3世代]) など肝臓がんリスクと関連する血清マーカーを検討した。さらに抗 C 型肝炎ウイルス抗体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、上記症例対照研究で HCV Ab を測定した者であり、肝臓がんの既往歴を持つ者は除外した。肥満に関する分析では、ベースライン調査票において身長・体重の回答がなかったものを除き、症例 147 例、対照 10,320 例である。栄養素摂取状況に関する分析は、ベースライン調査票の食物摂取頻度調査票 (40 種類の食品・料理について摂

表1 肥満に関する分析対象者の性年齢分布(分析対象者全体[HCV Abデータあり]、およびHCV Ab陽性者・陰性者。年齢はベースライン時点)

年齢	分析対象者全体						HCV Ab陽性者						HCV Ab陰性者											
	男			女			男			女			男			女								
	症例	対照	%	症例	対照	%	症例	対照	%	症例	対照	%	症例	対照	%	症例	対照	%						
40-49	7	7.9	748	17.6	1	1.7	1,138	18.7	3	4.8	26	8.0	0	0.0	57	10.1	4	14.8	722	18.5	1	4.5	1,081	19.6
50-59	24	27.0	1,332	31.4	18	31.0	2,033	33.4	18	29.0	110	33.6	10	27.8	194	34.4	6	22.2	1,222	31.2	8	36.4	1,839	33.3
60-69	42	47.2	1,806	42.6	30	51.7	2,174	35.7	31	50.0	161	49.2	19	52.8	238	42.2	11	40.7	1,645	42.1	11	50.0	1,936	35.1
70-79	16	18.0	352	8.3	9	15.5	737	12.1	10	16.1	30	9.2	7	19.4	75	13.3	6	22.2	322	8.2	2	9.1	662	12.0
合計	89	100.0	4,238	100.0	58	100.0	6,082	100.0	62	100.0	327	100.0	36	100.0	564	100.0	27	100.0	3,911	100.0	22	100.0	5,518	100.0

表2 ベースライン時点のBMI群別肝臓がんオッズ比(分析対象者全体[HCV Abデータあり]、およびHCV Ab陽性者・陰性者)

BMI (kg/m ²)	分析対象者全体				HCV Ab陽性者				HCV Ab陰性者			
	症例	対照	オッズ比a (95% CI)	オッズ比b (95% CI)	症例	対照	オッズ比a (95% CI)	オッズ比b (95% CI)	症例	対照	オッズ比a (95% CI)	オッズ比b (95% CI)
< 25.0	102	7,771	1.00	1.00	69	701	1.00	1.00	33	7,070	1.00	1.00
25.0-29.9	41	2,316	1.98 (1.33-2.94)	1.96 (1.31-2.94)	25	170	2.13 (1.25-3.64)	2.13 (1.23-3.72)	16	2,146	1.73 (0.94-3.19)	1.70 (0.92-3.14)
≥ 30.0	4	233	1.91 (0.64-5.72)	1.54 (0.48-4.89)	4	20	3.62 (1.02-12.8)	2.80 (0.72-10.9)	0	213		
			trend p = 0.001	trend p = 0.003			trend p = 0.001	trend p = 0.004			trend p = 0.19	trend p = 0.21

オッズ比a: 性・年齢・地域・HCV Abをunconditional logistic modelにより調整。

オッズ比b: 性・年齢・地域・HCV Ab・喫煙・飲酒・糖尿病既往・コー七一軟用をunconditional logistic modelにより調整。

表3 栄養摂取状況に関する分析対象者の性年齢分布(分析対象者全体[HCV Abデータあり]、およびHCV Ab陽性者。年齢はベースライン時点)

年齢	分析対象者全体						HCV Ab陽性者のみ									
	男			女			男			女						
	症例	対照	%	症例	対照	%	症例	対照	%	症例	対照	%				
40-49	0	0.0	444	18.1	3	8.6	796	20.1	0	0.0	15	9.7	0	0.0	35	10.6
50-59	9	29.0	681	27.7	8	22.9	1,363	34.4	6	30.0	44	28.4	2	11.8	122	37.0
60-69	17	54.8	1,123	45.7	18	51.4	1,365	34.4	11	55.0	82	52.9	11	64.7	139	42.1
70-79	5	16.1	209	8.5	6	17.1	439	11.1	3	15.0	14	9.0	4	23.5	34	10.3
合計	31	100.0	2,457	100.0	35	100.0	3,963	100.0	20	100.0	155	100.0	17	100.0	330	100.0

表4 ベースライン時点のエネルギー調整栄養素摂取量三分位(T1-T3)別肝臓がんオッズ比
(HCV Abデータのある対象者)

	症例数 ^{a)}			オッズ比(95% CI) ^{b)}			Trend p
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	
蛋白質	25	23	18	1.00	0.98 (0.53 - 1.83)	0.68 (0.34 - 1.34)	0.27
脂質	26	22	18	1.00	0.94 (0.51 - 1.73)	0.72 (0.37 - 1.41)	0.34
炭水化物	17	27	22	1.00	1.65 (0.84 - 3.24)	1.29 (0.60 - 2.77)	0.55
ナトリウム	30	21	15	1.00	0.66 (0.35 - 1.23)	0.42 (0.21 - 0.87)	0.019
カリウム	24	22	20	1.00	0.91 (0.49 - 1.68)	0.61 (0.31 - 1.21)	0.16
カルシウム	20	27	19	1.00	1.33 (0.71 - 2.48)	0.87 (0.43 - 1.75)	0.69
マグネシウム	26	18	22	1.00	0.62 (0.32 - 1.20)	0.74 (0.38 - 1.44)	0.38
鉄	25	15	26	1.00	0.52 (0.26 - 1.03)	0.77 (0.41 - 1.44)	0.44
亜鉛	24	20	22	1.00	0.86 (0.44 - 1.69)	0.81 (0.40 - 1.67)	0.58
レチノール	12	23	31	1.00	2.09 (1.00 - 4.40)	2.27 (1.11 - 4.63)	0.030
カロテン	24	18	24	1.00	0.77 (0.40 - 1.47)	0.85 (0.46 - 1.58)	0.61
ビタミンA当量	15	21	30	1.00	1.28 (0.63 - 2.58)	1.73 (0.89 - 3.38)	0.098
ビタミンE	27	20	19	1.00	0.70 (0.37 - 1.30)	0.67 (0.35 - 1.28)	0.22
ビタミンB1	22	23	21	1.00	1.16 (0.61 - 2.21)	0.92 (0.46 - 1.84)	0.80
ビタミンB2	24	17	25	1.00	0.56 (0.29 - 1.10)	0.66 (0.34 - 1.29)	0.23
ナイアシン	28	23	15	1.00	0.85 (0.47 - 1.55)	0.45 (0.23 - 0.90)	0.026
ビタミンB6	24	22	20	1.00	0.80 (0.43 - 1.49)	0.64 (0.33 - 1.25)	0.19
ビタミンB12	23	22	21	1.00	0.97 (0.52 - 1.82)	0.84 (0.45 - 1.57)	0.58
葉酸	22	16	28	1.00	0.62 (0.31 - 1.24)	0.83 (0.43 - 1.61)	0.62
ビタミンC	21	18	27	1.00	0.83 (0.43 - 1.63)	0.94 (0.49 - 1.82)	0.89
飽和脂肪酸	22	21	23	1.00	0.96 (0.51 - 1.82)	1.04 (0.54 - 2.00)	0.90
一価不飽和脂肪酸	23	23	20	1.00	1.17 (0.63 - 2.18)	0.93 (0.48 - 1.80)	0.84
多価不飽和脂肪酸	31	16	19	1.00	0.48 (0.25 - 0.93)	0.59 (0.30 - 1.16)	0.11
動物性脂質	23	16	27	1.00	0.77 (0.39 - 1.51)	1.25 (0.67 - 2.34)	0.47
魚介性脂質	25	25	16	1.00	1.00 (0.55 - 1.82)	0.56 (0.29 - 1.10)	0.10
植物性脂質	29	18	19	1.00	0.72 (0.37 - 1.37)	0.70 (0.36 - 1.38)	0.30
食物繊維	23	21	22	1.00	0.91 (0.47 - 1.74)	0.78 (0.39 - 1.55)	0.47

a) 対照数は6,420の約1/3

b) 性・年齢・地域・HCV Ab・喫煙・飲酒・糖尿病既往・コーヒー飲用をunconditional logistic modelにより調整.

取頻度[一部は量も]を質問)により栄養素摂取量を推定し得た、症例 66 例、対照 6,420 例に限定した。推定エネルギー摂取量の対数値が平均±3SD の範囲に入らない者は除外した。交絡要因の情報も、ベースライン調査時に調査票を用いて収集した。

統計学的解析

肥満に関する分析では、ベースライン調査票への身長・体重からBMIを算出し、BMI 25未満 (kg/m²) に対する 25 以上 30 未満、30 以上のオッズ比を unconditional logistic model を用いて算出した。オッズ比は性、年齢、地域、HCV Ab を調整したもの、および性、年齢、地域、HCV Ab、喫煙、飲酒、糖尿病

既往歴、BMI、コーヒー飲用を調整したもの(多変量調整オッズ比)を求めた。さらに HCV Ab 陽性・陰性別の分析も実施した。傾向性の検定は、BMI 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上を 0, 1, 2 とスコア化した変数をモデルに含めることにより行い、結果を trend p として示した。

栄養素摂取状況に関する分析では、対照のエネルギー調整栄養素摂取量三分位で症例を分類、最低三分位に対する、第2・3三分位のオッズ比を算出した。栄養素摂取量のエネルギー摂取量による調整は残差法により行った。オッズ比の算出には unconditional logistic model を用い、交絡要因として性、年齢、地域、HCV Ab、喫煙、飲酒、糖尿病既往

表5 ベースライン時点のエネルギー調整栄養素摂取量三分位(T1-T3)別肝臓がんオッズ比
(HCV Ab陽性者のみ)

	症例数 ^{a)}			オッズ比(95% CI) ^{b)}			Trend p
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	
蛋白質	17	13	7	1.00	0.82 (0.35 - 1.94)	0.41 (0.15 - 1.15)	0.095
脂質	18	9	10	1.00	0.51 (0.21 - 1.28)	0.61 (0.24 - 1.53)	0.25
炭水化物	7	15	15	1.00	2.51 (0.86 - 7.34)	2.35 (0.76 - 7.27)	0.17
ナトリウム	22	8	7	1.00	0.23 (0.09 - 0.61)	0.19 (0.07 - 0.53)	< 0.001
カリウム	17	12	8	1.00	0.60 (0.25 - 1.42)	0.39 (0.15 - 1.02)	0.050
カルシウム	14	14	9	1.00	1.23 (0.51 - 2.93)	0.53 (0.20 - 1.41)	0.23
マグネシウム	18	9	10	1.00	0.30 (0.12 - 0.79)	0.44 (0.17 - 1.13)	0.062
鉄	16	11	10	1.00	0.52 (0.21 - 1.27)	0.41 (0.16 - 1.06)	0.063
亜鉛	15	9	13	1.00	0.61 (0.22 - 1.67)	0.79 (0.30 - 2.13)	0.69
レチノール	10	9	18	1.00	1.06 (0.37 - 3.03)	1.74 (0.69 - 4.38)	0.21
カロテン	15	10	12	1.00	0.75 (0.30 - 1.85)	0.76 (0.31 - 1.91)	0.54
ビタミンA当量	10	8	19	1.00	0.65 (0.23 - 1.86)	1.96 (0.80 - 4.83)	0.11
ビタミンE	19	9	9	1.00	0.37 (0.15 - 0.92)	0.43 (0.17 - 1.13)	0.059
ビタミンB1	14	13	10	1.00	1.08 (0.45 - 2.61)	0.75 (0.28 - 2.01)	0.59
ビタミンB2	15	12	10	1.00	0.74 (0.31 - 1.77)	0.51 (0.20 - 1.27)	0.15
ナイアシン	20	12	5	1.00	0.50 (0.21 - 1.18)	0.21 (0.07 - 0.65)	0.005
ビタミンB6	18	10	9	1.00	0.47 (0.19 - 1.13)	0.45 (0.17 - 1.14)	0.074
ビタミンB12	16	10	11	1.00	0.57 (0.23 - 1.44)	0.54 (0.23 - 1.30)	0.16
葉酸	16	11	10	1.00	0.66 (0.28 - 1.60)	0.44 (0.17 - 1.11)	0.080
ビタミンC	13	13	11	1.00	1.20 (0.50 - 2.90)	0.68 (0.27 - 1.74)	0.42
飽和脂肪酸	13	12	12	1.00	1.08 (0.44 - 2.62)	1.08 (0.43 - 2.71)	0.87
一価不飽和脂肪酸	14	15	8	1.00	1.17 (0.50 - 2.76)	0.72 (0.26 - 1.99)	0.59
多価不飽和脂肪酸	19	9	9	1.00	0.39 (0.16 - 0.99)	0.43 (0.16 - 1.12)	0.059
動物性脂質	14	11	12	1.00	0.97 (0.39 - 2.40)	1.06 (0.43 - 2.65)	0.91
魚介性脂質	14	15	8	1.00	1.14 (0.48 - 2.68)	0.47 (0.17 - 1.28)	0.16
植物性脂質	16	13	8	1.00	0.82 (0.35 - 1.91)	0.45 (0.16 - 1.24)	0.13
食物繊維	15	13	9	1.00	0.63 (0.26 - 1.54)	0.39 (0.14 - 1.09)	0.072

a) 対照数は485の約1/3

b) 性・年齢・喫煙・飲酒・糖尿病既往・コーヒー飲用をunconditional logistic modelにより調整。

歴、コーヒー飲用、推定エネルギー摂取量を調整した(多変量調整オッズ比)。また HCV Ab 陽性者に限定した分析も実施した。傾向性の検定は、第1~4四分位を0, 1, 2, 3とスコア化した変数をモデルに含めることにより実施し、結果を trend p として示した。

(倫理面での配慮)

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

C. 研究結果

・肥満に関する分析

表1に分析対象者の性年齢分布を、分析対象者全体および HCV Ab 陽性者・陰性者について示す。症例の 60.5%を男性が占めた。また症例の 66.7%、対照の 8.6%が HCV Ab 陽性であった。

分析対象者全体では(表2)、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(多変量調整オッズ比 1.96、95%信頼区間 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的に有意ではないが、多変量解析オッズ比は 1.54 と上昇傾向であった。HCV Ab 陽性者では、BMI 25 未満と比較して、25 以上 30 未満で多変量オッズ比 2.13 (95%信頼区間

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 以上では多変量調整オッズ比が 1.70 と有意ではないものの1よりも高かった。

・栄養素摂取状況に関する分析

分析対象者の性年齢分布を表3に示す。全分析対象者では(表4)、ナトリウムとナイアシン摂取量が多い群が有意に高いオッズ比を示し、傾向性の検定も有意であった(ナトリウム:最高3分位の多変量調整オッズ比 0.42、95%信頼区間 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分位で有意に高いオッズ比(同 2.27、1.11-4.63、0.030)を示した。

HCV Ab 陽性者に分析対象者を限定した場合(表5)、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分位の多変量調整オッズ比(95%信頼区間)はそれぞれ 0.19(95%信頼区間 0.07-0.53)、0.21(同 0.07-0.65)であった。レチノールについては、摂取量最高3分位のオッズ比は 1.74 と1よりも高かったが、摂取量増加に伴う有意なオッズ比上昇はみられなかった。

D. 考察

肥満と肝臓がんとの関連に関して、コホート研究のメタアナリシスでは (Br J Cancer 2007; 97: 1005-1008)、BMI 18.5以上25未満 (kg/m^2) 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が 1.17、1.89 であったとしている。本研究では BMI 25 以上 30 未満の多変量調整オッズ比は 1.96 で、このメタアナリシスの統合推定値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C型肝炎に関連した肝臓がんが多く、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と思われる。

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。このうちナトリウムに関しては、C型肝炎ウイルス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。一方、ナイアシンについてはコホート研究や症例対照研究の成績はほとんどないが、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、若年者の肝臓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も検討する意義があると思われる。

E. 結論

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、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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.

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

- 【研究1】 日本のC肝細胞癌の最近の動向
【研究2】 C型慢性肝炎患者に対するコーヒーを用いた肝の消炎作用評価のためのクロスオーバー介入研究

研究分担者 田中 英夫

愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長

研究要旨:【研究1】1981年～2003年の大阪府がん登録資料、大阪府下10施設5,253例の肝細胞癌症例のデータを用いて、大阪府下のC型肝炎細胞癌(C-HCC)罹患率の年次変化の特徴を明らかにし、その特徴を全国の人口動態死亡統計に基づく原発性肝癌の年次変化と比較した。大阪府のHCCの罹患率のピークは、50歳代で男1986年、女1991年、60歳代で男1995年、女1997年、70歳代では男女とも2000年であった(Joinpoint解析)。1990年以後のC-HCC罹患率は50歳代では大きく低下、60歳代では93年～98年にピーク、70歳代でも2001年以後低下していた。また、全国原発性肝癌死亡率も55歳から74歳までの各年齢階級において、1990年から2003年の間に下位年齢から順にピークをむかえていた。以上から、C型肝炎ウイルス(HCV)キャリアの高齢化と減少により見られた大阪でのC-HCCの減少傾向は、全国にも当てはまると考えられた。

【研究2】コーヒーの摂取量が肝疾患有病者におけるALT値と負の相関を示すこと、およびコーヒーの摂取量と肝発癌リスクおよび肝癌による死亡率との間に負の量反応関係が見られるとする複数の疫学研究報告がある。このため、昨年度C型肝炎の標準治療が普及していないベトナム国において、ALT値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)を企画し、外来・入院患者リストを元に対象候補者の選定まで行った。しかし、諸事情により実際のエントリーがその後行われなかった。このため、今年度は計画を変更し、国内(大阪と愛知)において実施すべく準備を進めた。2009年1月からエントリーが始まった。

研究協力者

田中政宏:大阪府立成人病センター調査部 課長

伊藤ゆり:大阪府立成人病センター調査部

リサーチレジデント

井上敦雄:大阪府立急性期医療センター

消化器内科 部長

加藤秀章:豊川市民病院消化器内科 医師

津熊秀明:大阪府立成人病センター調査部 部長

研究1:日本のC肝細胞癌の最近の動向

A. 研究目的

一昨年の本研究において、大阪府での肝細胞癌 HCC およびC型肝炎肝細胞癌(C-HCC)の罹患率の急激な変化について報告した。今回はその変化の特徴を Joinpoint 解析を用いてより詳細に把握するとともに、全国の原発性肝癌死亡率の年次推移を表し、大阪で見られた特徴が、全国にも当てはまるかどうかを検討した。

B. 方法

大阪府がん登録資料を用いて 1981 年～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、大阪府下の 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 抗体検査結果を収集し、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)に HCV 抗体陽性割合を算出した。

HCC 罹患率に対応する性、年齢、暦年の HCC 患者における HCV 抗体陽性割合を乗じ、1990 年～2003 年の C-HCC 罹患率の推移を見た。

人口動態死亡統計から全国の 1985 年～2006 年の原発性肝癌の死亡率(男女計)を 50 歳から 79 歳まで 5 歳毎を表し、その年次推移の特徴を大阪府での HCC および C-HCC 罹患率の特徴と比較した。

C. 結果

大阪府がん登録資料から 1981 年～2003 年に 63,862 例の HCC 罹患を数えた。HCC の罹患率のピークは 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(図1と表1)。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(表 1)。

1990 年から 2003 年の大阪府における HCC 患者での HCV 抗体陽性割合は、男女とも、また、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(図2)。

C-HCC の 1990 年から 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 年～98 年にピークを向え、70 歳代は 2001 年以後低下していた(図3)。これに対し、非 C 型 HCC(大部分は B 型慢性肝炎・肝硬変による)の罹患率は、この間ほぼ横ばいであった。

図4は人口動態死亡統計データを元に、日本の 50 歳から 79 歳の原発性肝癌罹患率を 5 歳階級別に 1985 年から 2006 年まで示したものである。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ないものの、2004 年頃からほぼ頭打ちになっていることがわかる。この年次推移の特徴は、大阪の肝細胞癌罹患率の推移のパターンを 2～4 年遅らせたものによく似ていた。

D. 考察

大阪府における最近の HCC 罹患率は急激に減少していること、その原因は C-HCC 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。

日本では原発性肝癌の約 95%は肝細胞癌であり、肝細胞癌の約 75%は HCV の持続感染に起因する。そして、その疫学的背景は全国的にあまり違わないと考えられている。また、HCC 患者の大部分は HCC が死因となる。よって、HCC 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。以上から、今回観察した大阪府の HCC 罹患率と全国の原発性肝癌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 HCC 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ものと思われた。

大阪府でみられた HCC の罹患率の減少は、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 HCC 罹患の減少が期待できる。

E. 結論

大阪府における最近の HCC 罹患率は急激に減少しており、その原因は C-HCC 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。

F. 健康危険情報

なし

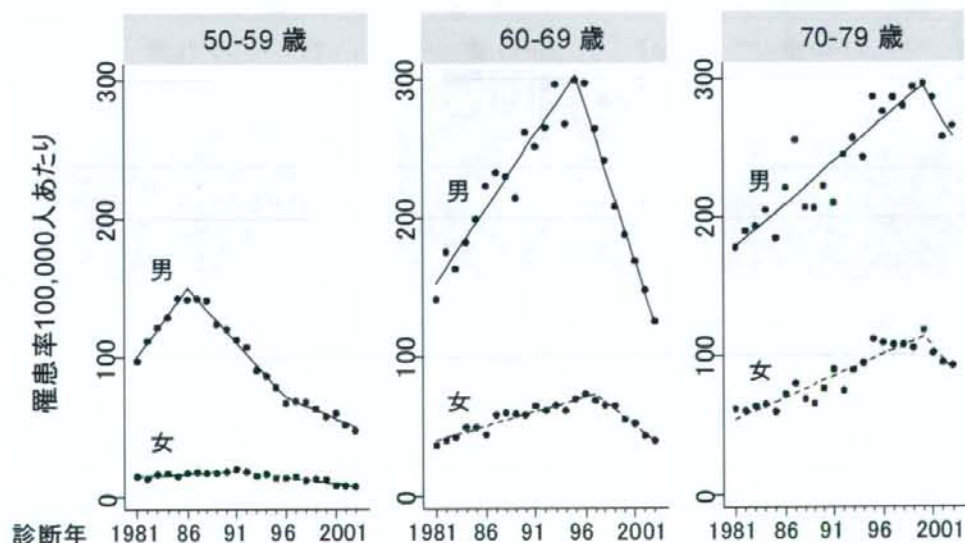


図1 肝細胞癌罹患率の推移. 1981~2003年

表1 肝細胞癌罹患率 Joinpoint解析の結果 大阪, 1981~2003年

年齢	ピーク年	ピーク年の罹患率(10万人対)	Trend 1		Trend 2		Trend 3	
			診断年	傾き(95% CI)	診断年	傾き(95% CI)	診断年	傾き(95% CI)
男								
50-59y	1986	142.0	1981-1986	10.0(6.2 to 11.8)*	1986-1996	-7.9(-8.6 to -7.1)*	1996-2003	-3.1(-4.2 to -2.1)*
60-69y	1995	299.6	1981-1995	10.7(9.1 to 12.3)*	1995-2003	-22.3(-26.0 to -18.6)*	—	—
70-79y	2000	296.4	1981-2000	6.2(4.8 to 7.5)*	2000-2003	-12.4(-35.7 to 10.9)	—	—
女								
50-59y	1991	19.7	1981-1991	0.4(0.2 to 0.7)*	1991-2003	-0.9(-1.1 to -0.7)*	—	—
60-69y	1997	68.5	1981-1997	2.1(1.7 to 2.4)*	1997-2003	-5.7(-7.3 to -4.1)	—	—
70-79y	2000	118.1	1981-2000	3.1(2.5 to 3.7)*	2000-2003	-7.9(-18.1 to 2.4)	—	—

* P<0.001. 傾きは、1年あたりの平均の罹患率(10万人対)の変化量

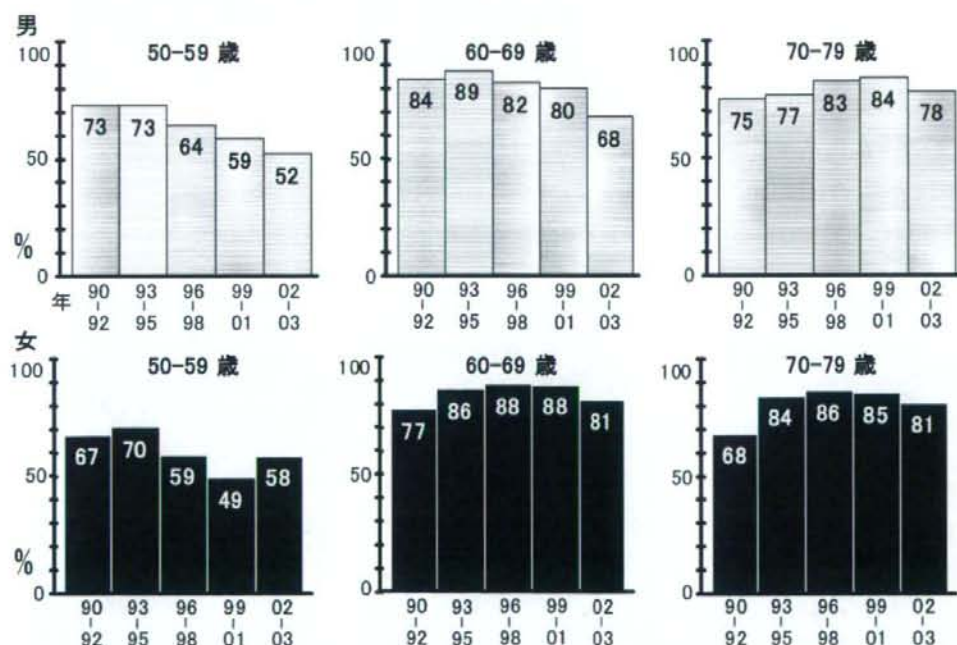


図2 肝細胞癌患者におけるHCV抗体陽性割合(n=5,253). 大阪

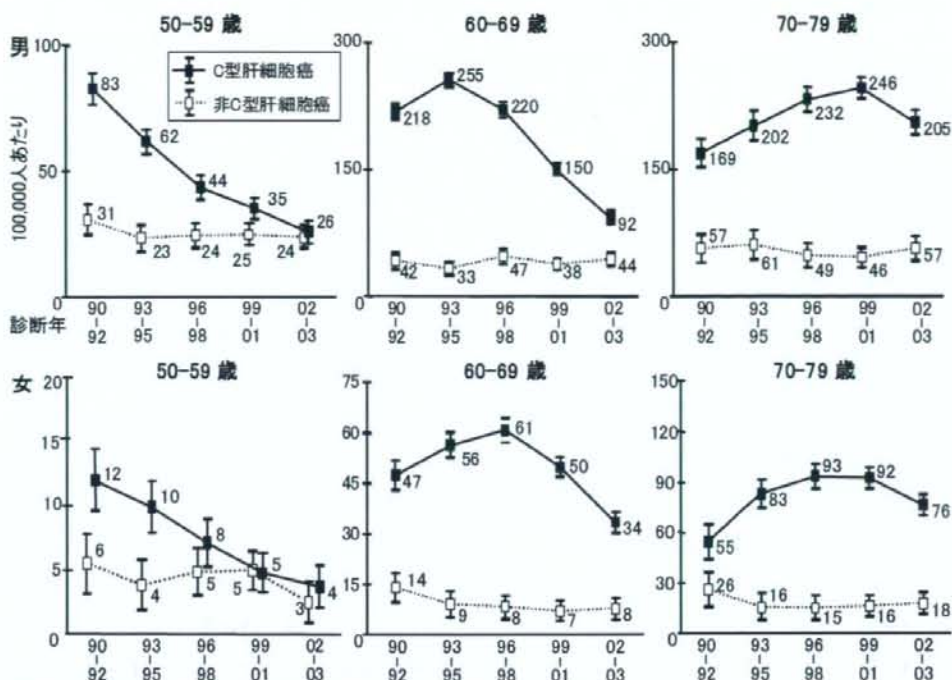


図3 病因別に見た肝細胞癌罹患率の推移。大阪

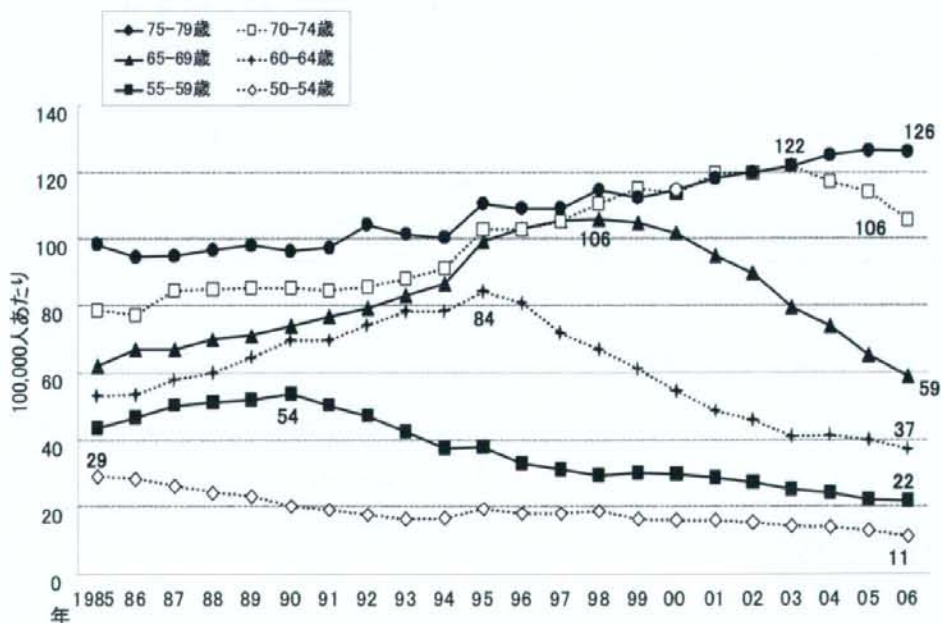


図4 原発性肝癌死亡率の年次推移1985~2006年(全国、男女計)

研究 2: C 型慢性肝炎患者に対するコーヒーを用いた肝の消炎作用評価のためのクロスオーバー介入研究

A. 研究目的

ここ数年、日本およびイタリア、ギリシャで行なわれた複数のコホート研究の結果は、コーヒー摂取が肝がんの予防につながる可能性を示唆している。コーヒーによる肝がん予防の作用機序を説明するものとして、コーヒーの肝における抗炎症作用が示唆されており、肝機能障害を有する住民を対象とした米国での大規模断面調査では、コーヒーの摂取量と肝での炎症の強さとの間に負の相関を認めている。

コーヒー摂取が抗炎症効果を持つことが確認できれば、有効量以上のコーヒーの摂取を勧奨することにより、日本のみならず途上国においても慢性肝炎の悪化を防ぎ、肝がんを予防できる可能性が生まれる。本研究ではコーヒー摂取がウイルス性肝障害の進行を抑制する効果を持つかどうかを主に C 型慢性肝炎患者を対象に行う。

B. 研究方法・進捗

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をフィールドとして現地調査に基き計画を立案し、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。(血清およびウイルス学的検査の実施を含む)。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(審査に14ヶ月もかけたあげく)、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2008年6月に下した。このため、ベトナムでの本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、対象者の条件を次のように設定し直した。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)。

この介入研究におけるクロスオーバー試験のダイヤグラムを図5に示す。

研究計画を修正の後、2008年10月に倫理審査委員会で承認された。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。必要な物資を用意し、2009年1月からエントリーを開始した。1月26日現在、2例から同意を得、介入を開始した。

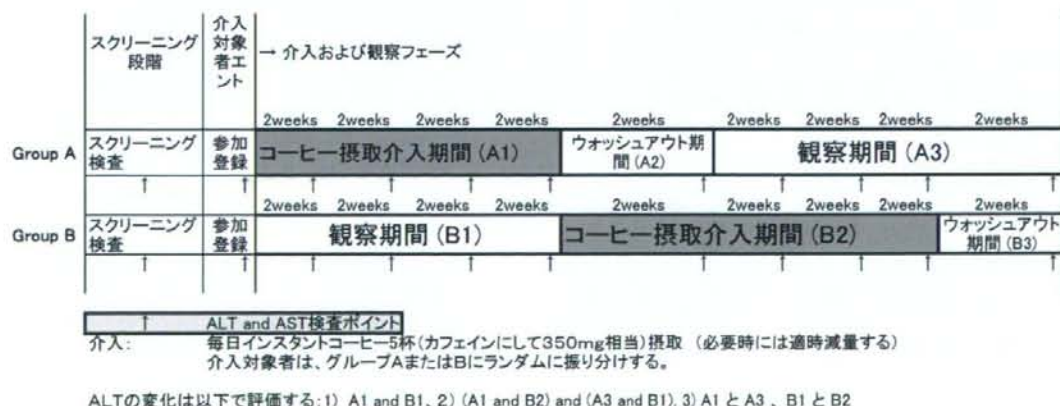


図5 本研究でのクロスオーバー試験のダイヤグラム

[研究1, 2共通]

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

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.

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.

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.

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)

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

地域住民集団の肝炎ウイルス感染者における肝機能検査値の
関連要因に関する疫学的検討

研究分担者 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

地域住民集団 12007 名(男 5030 名、女 6977 名)において、肝機能検査値 (AST、ALT、 γ -GTP)と肝炎ウイルスマーカー (HCV 抗体、HBs 抗原)、body mass index (BMI)および生活習慣要因(飲酒、喫煙、コーヒー飲用)との関連を検討した。特に、肝癌への予防的作用の可能性が示唆されているコーヒー飲用との関連に注目して検討を行った。他の要因を補正した後に、男性において肝機能検査値と有意な正の関連が見られたのは HCV 抗体、HBs 抗原(γ -GTP 以外)、BMI、アルコール摂取量(ALT 以外)であり、有意な負の関連が見られたのはコーヒー飲用量であった。女性において有意な正の関連が見られたのは HCV 抗体、BMI、アルコール摂取量であり、有意な負の関連が見られたのはコーヒー飲用量であった。男性 HCV キヤリア(n = 124)では飲酒との正の関連(ALT 以外)のみが検出され、女性 HCV キヤリア(n = 148)では飲酒との正の関連(γ -GTP のみ)およびコーヒー飲用との負の関連(γ -GTP 以外)が検出された。男性 HBV キヤリア(n = 90)では BMI との正の関連(ALT のみ)および飲酒との正の関連(ALT 以外)が観察され、女性 HBV キヤリア(n = 125)では飲酒との正の関連(AST のみ)が観察された。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 キヤリアにおける AST・ALT であった。従来から指摘されている肝機能検査値とコーヒー飲用の負の関連は、肝炎ウイルスマーカーを補正しても観察される事が明らかとなった。

A. 研究目的

わが国における肝細胞癌(以下、肝癌)の約 9 割に C 型肝炎ウイルス感染(HCV)あるいは B 型肝炎ウイルス(HBV)の慢性感染が関与しているが、肝発癌は多段階発癌であり、他の環境要因や遺伝的素因によっても影響を受ける事が報告されている。しかし、飲酒・喫煙以外の生活習慣要因の影響は十分解明されていないのが現状である。

近年、コーヒー飲用が肝癌リスクを低下させる可能性が特に日本の大規模コホート研究から報告され、

我々も先に症例対照研究に基づく検討で同様な結果を報告した(Tanaka et al., Cancer Sci., 2007)。コーヒー飲用は従来から肝機能検査値の低下と関連する事が報告されており(Tanaka et al., Int. J. Epidemiol., 1998)、また肝機能検査値の低下はその後の肝癌発生リスク低下と関連する事が報告されている。現在までに報告されたコーヒー飲用と肝機能検査値の負の関連は非常に一貫性が高いが、肝炎ウイルス感染の影響がほとんど考慮されていない。

今回の検討では、地域住民集団約 12000 名の横