

断的研究に基づいて、肝炎ウイルス感染を考慮した上でコーヒー飲用と肝機能検査値(AST、ALT、 γ -GTP)の関連を検討する事を主な目的とした。また、肝炎ウイルスマーカー(HCV抗体、HBs抗原)、body mass index (BMI)および飲酒・喫煙習慣と肝機能検査値の関連についても合わせて検討した。

B. 研究方法

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)一佐賀地区一のベースライン調査への参加者である。J-MICC Studyは、全国で約10万人の対象者を20年間にわたって追跡し、がん・循環器疾患などの生活習慣病および寿命に関係する生活習慣や遺伝的素因(遺伝子多型)を明らかにする事を主な目的としている。旧佐賀市(2005年10月1日の周辺町村との合併前)に現住所をおく者で、調査参加時の年齢が40才から69才までの男女を対象とした。ベースライン調査は、2005年11月から2007年12月にかけて実施した。住民基本台帳から該当者を抽出し、まず郵送により研究協力の依頼を行い、協力の意志がある者について、公民館などの調査場所に来て頂き、説明文書と口頭で研究協力の諸条件を説明して同意を得た後に調査を実施した。全体として61447名に協力依頼を行い、最終的に12078名(男性5081名、女性6997名)の参加を得た(協力率19.7%)。

対象者への協力依頼内容は、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である。食生活(コーヒー飲用を含む)・飲酒・喫煙などの生活習慣は、調査当日に調査員(看護師など)が自記式調査票(あらかじめ記入して持参してもら

う)に対象者へ依頼)と面接により確認した。調査当日に採血を行い、肝機能検査値(AST、ALT、 γ -GTP)、第二世代HCV抗体(CLEIA法)、HBs抗原(MAT法)を含む血液検査を行った。

今回の検討では、採血拒否者($n=6$)、肝硬変の既往がある者またはAST、ALT、 γ -GTPのいずれかが500 U/L以上の者($n=64$)、コーヒー飲用に関する情報が得られなかった者($n=1$)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、SASのGLM procedureを用いて、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。なお各肝機能検査値は分布が右に偏っていたため、対数変換値を結果変数として用い、このため補正平均値は幾何平均値として表した。モデルに入れた独立変数は、年齢(40-49, 50-59, 60-69才)、HCV抗体価(陰性、低力価陽性[カットオフインデックス(COI)10未満]、中力価陽性[COI 10-29]、高力価陽性[COI ≥ 30]、HBs抗原(陰性、陽性)、BMI (<22.5, 22.5-24.9, 25.0-27.4, ≥ 27.5 kg/m²)、一日あたりのアルコール摂取量(飲まない, 1-29, 30-59, ≥ 60 ml)、一日あたりの喫煙量(吸わない, 1-14, 15-29, ≥ 30 本)、一日あたりのコーヒー飲用量(飲まない, <1, 1-2, 3-4, ≥ 5 杯)である。傾向性の検定は、該当する変数に0, 1, 2, 3(コーヒー飲用量は4まで)のスコアを割り当てて行った。また、HCVキャリア(HCV抗体が中力価または高力価陽性でHBs抗原が陰性の者と定義)およびHBVキャリア(HBs抗原陽性でHCV抗体陰性の者と定義)について、HCV抗体・HBs抗原以外の要因を補正して、同様の解析を行った。

(倫理面での配慮)

研究計画は、佐賀大学医学部および名古屋大学医学部(J-MICC Study全体研究としての承認を必要とするため)の倫理審査委員会の承認を受けた。ま

た、J-MICC Study-佐賀地区-の研究責任者および研究担当者(全て佐賀大学医学部教員)が説明文書を用いて研究参加に関する諸条件に関する説明を行い、対象者からあらかじめ書面による研究参加の同意を得た上で、調査を実施した。

C. 研究結果

対象者 12007 名(男性 5030 名、女性 6977 名)の平均年齢は 56.0 才(男性 56.5 才、女性 55.6 才)であった。今回の検討で HCV キャリアと判定されたのは 272 名(男性 124 名、女性 148 名)であり、陽性率は 2.3%(男性 2.5%、女性 2.1%)であった。HBV キャリアと判定されたのは 215 名(男性 90 名、女性 125 名)であり、陽性率は 1.8%(男性 1.8%、女性 1.8%)であった。

男性全員(n = 5030)の検討で、他の要因の補正後に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 $P < 0.0001$)であり、有意な負の関連が見られたのは コーヒー飲用量(AST、ALT、 γ -GTP の全てで傾向性 $P < 0.0001$)であった。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。

女性全員(n = 5030)の検討で、他の要因の補正後に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 $P < 0.0001$)、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 $P < 0.0001$)であり、有意な負の関連が見られたのは コーヒー飲用量(AST、ALT、 γ -GTP の全てで傾向性 $P < 0.0001$)であった。

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)の検討で、他の要因の補正後に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)の検討で、他の要因の補正後に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)の検討で、他の要因の補正後に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)の検討で、他の要因の補正後に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。

表 1 および図 1~図 3 にコーヒー飲用量別に見た肝機能検査値の補正平均値(幾何平均値)を示した。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。

D. 考察

本研究では、男性全員、女性全員および女性 HCV キャリアにおける検討で、他の要因補正後もコーヒー飲用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。

本研究で HCV キャリアと定義したのは、CLEIA 法で中力価陽性あるいは高力価陽性の者であるが、中力価陽性の対象者には一部既往感染者が含まれており、その意味で結果の解釈に制約がある。また、肝機能増悪の結果としてコーヒー飲用を減らした可能性(カフェインクリアランスの低下、肝硬変に伴う胃腸症状など)をできる限り除外するため、肝硬変の既往がある者および肝機能検査値高値(500 U/L 以上)の者を除外したが、それでもこの可能性は残っている。したがって、観察されたコーヒーと肝機能検査値の負の関連が因果関係かどうかは不明である。また、他の補正していない要因(薬物服用、食事、運動など)が交絡している可能性もある。

上記の様な制約はあるが、他の研究でも非常に一貫したコーヒー飲用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もこの関連が観察された事は注目に値する。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。

E. 結論

地域住民集団において、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る事が明らかとなり、介入研究などによるさらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hara M, Tanaka K, et al. Case-control study on cigarette smoking and the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *Cancer Sci* 2008; 99: 93-97
- 2) Sakamoto T, Tanaka K, et al. 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
- 3) Tanaka K, et al. 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: 816-38
- 4) 田中恵太郎. 生活習慣と肝臓がん. *BIO Clinica* 2008; 28: 1285-90

2. 学会発表

- 1) Imaizumi T, Tanaka K, et al. Interaction between cytochrome P450 1A2 genetic polymorphism and cigarette smoking on the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. XVIII IEA World Congress of Epidemiology, Porto Alegre, Brazil, 2008, 9, 24.

H. 知的財産権の出願・登録状況

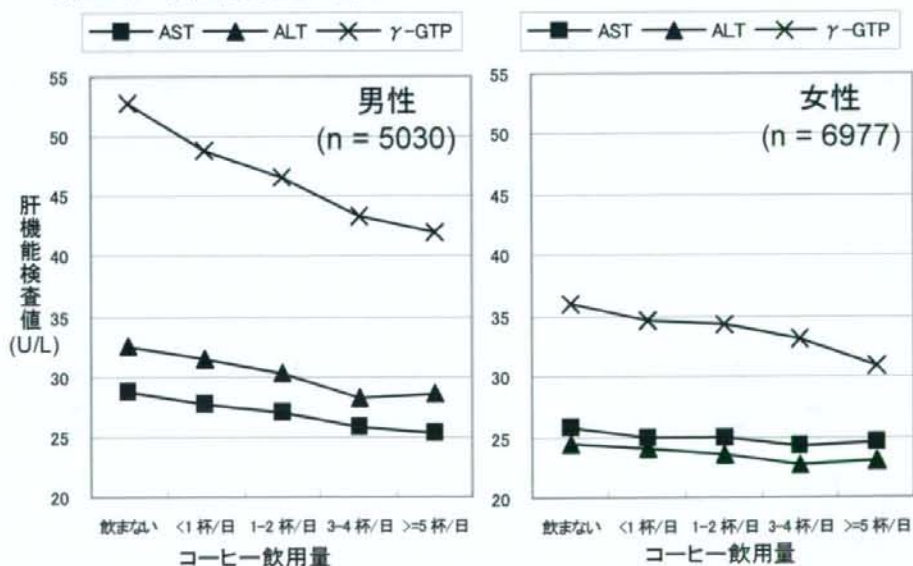
なし

表1. コーヒー飲用量別に見た肝機能検査値の補正平均値(幾何平均値)*

コーヒー 飲用量	男性				女性				
	対象者数	AST	ALT	γ-GTP	対象者数	AST	ALT	γ-GTP	
全対象者(n = 5030)					全対象者(n = 6977)				
飲まない	803	28.7	32.6	52.8	921	25.7	24.5	36.0	
<1 杯/日	1,456	27.7	31.5	48.8	2,157	25.0	24.0	34.7	
1-2 杯/日	1,546	27.0	30.3	46.6	2,495	25.0	23.6	34.3	
3-4 杯/日	881	25.8	28.3	43.3	1,065	24.3	22.7	33.1	
>=5 杯/日	344	25.3	28.5	41.9	339	24.5	23.1	30.8	
傾向性P		<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001	<0.0001	
HCVキャリア(n = 124)					HCVキャリア(n = 148)				
飲まない	20	34.0	40.6	52.9	33	53.0	45.4	32.9	
<1 杯/日	42	29.8	34.7	43.5	50	44.3	36.4	29.2	
1-2 杯/日	32	35.2	36.8	51.7	42	39.9	33.7	26.8	
3-4 杯/日	20	30.8	32.2	44.4	19	35.2	29.7	22.6	
>=5 杯/日	10	26.7	34.8	41.1	4	31.9	28.5	42.9	
傾向性P		0.61	0.55	0.59	148	0.005	0.03	0.15	
HBVキャリア(n = 90)					HBVキャリア(n = 125)				
飲まない	10	23.2	29.1	50.4	17	21.3	18.5	20.8	
<1 杯/日	25	21.9	27.0	48.1	33	19.5	15.1	18.6	
1-2 杯/日	30	23.4	27.1	42.6	48	20.1	16.5	21.5	
3-4 杯/日	21	21.5	24.9	41.0	23	20.3	17.7	23.9	
>=5 杯/日	4	23.0	34.7	34.8	4	15.2	12.4	18.0	
傾向性P		0.88	0.86	0.24		0.43	0.85	0.27	

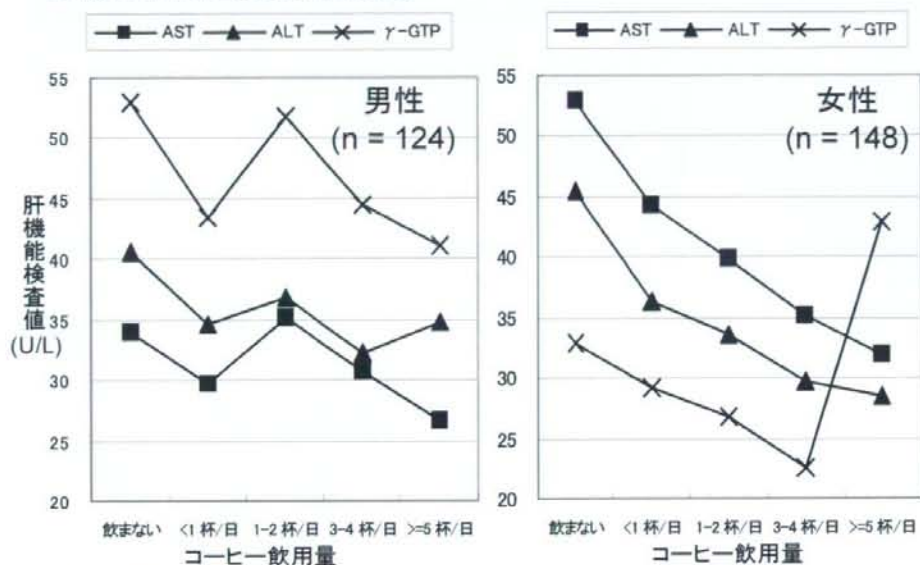
*年令、HCV抗体(全対象者のみ)、HBs抗原(全対象者のみ)、BMI、飲酒、喫煙を補正。AST、ALT、γ-GTPの各平均値の単位はU/L。

図1. 全対象者におけるコーヒー飲用量別に見た肝機能検査値の補正平均値(幾何平均値)*



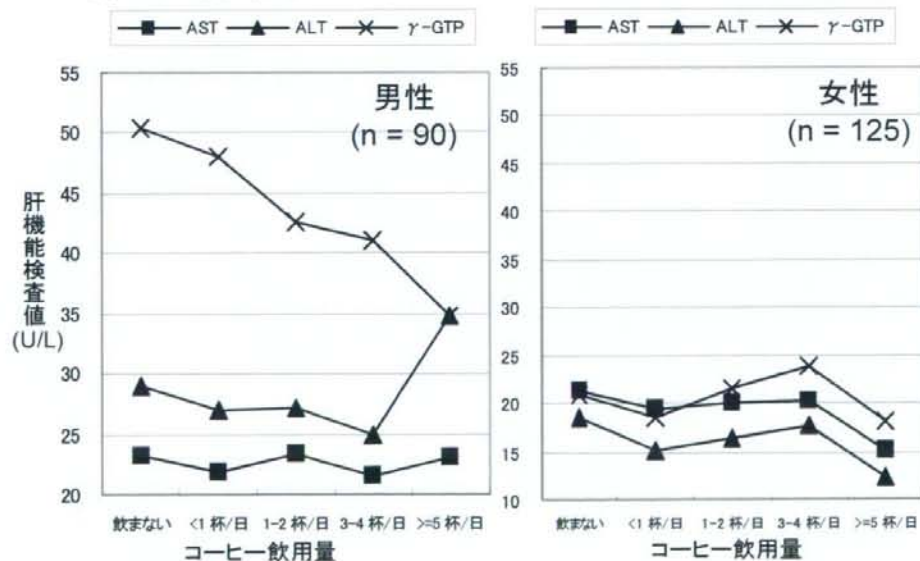
*年令、HCV抗体、HBs抗原、BMI、飲酒、喫煙を補正

図2. HCVキャリアにおけるコーヒー飲用量別に見た肝機能検査値の補正平均値(幾何平均値)*



*年齢、BMI、飲酒、喫煙を補正

図3. HBVキャリアにおけるコーヒー飲用量別に見た肝機能検査値の補正平均値(幾何平均値)*



*年齢、BMI、飲酒、喫煙を補正

病院を受診する C 型慢性肝疾患患者における生活習慣と ALT 上昇の関連
— 前向きコホート研究 —

研究分担者 廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授

研究要旨

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染者における肝疾患の病態・予後に関する検討を行うため、病院を受診する HCV-RNA 陽性者を対象に前向きコホート研究を実施している。今回、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。

対象者は、大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科外来を受診した HCV-RNA 陽性者（新患およびすでに通院中の患者）である。登録時に自記式質問票を用いて、生活習慣・生活環境等に関する情報を収集した。特に食習慣については、すでに妥当性が検証されている、佐々木らの「簡易版自記式食事歴法質問調査票」を使用した。登録時の臨床情報に関しては、診療録から転記することにより収集した。追跡調査として、登録から 6 ヶ月後と 12 ヶ月後の各種検査所見の情報を収集した。

結果指標は、6 ヶ月後 ALT 値と 12 ヶ月後 ALT 値から計算した平均 ALT とした。ロジスティック回帰モデルにより、各種生活習慣要因のオッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (95% CI) を算出した。

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 (78%) であった。登録時の ALT 値が正常で、12 ヶ月の追跡期間中に IFN 治療を受けていない、かつ、6 ヶ月後と 12 ヶ月後の ALT 値が得られた 171 人を解析対象とした。

緑茶および紅茶・ウーロン茶の高頻度摂取で、追跡時 ALT 上昇に対する OR の有意な低下を認めた。「飲まない」ものと比較すると、「毎日 1 杯以上摂取」の OR (95% CI) は、それぞれ 0.22 (0.06-0.75) と 0.18 (0.03-0.79) であった。また、ドリップコーヒーの「毎日 1 杯以上摂取」においても、ALT 上昇に対する OR を低下させる傾向があり、境界域の有意差を示した (OR=0.29; 95% CI=0.06-1.02)。一方、デカフェ・コーヒーでは、「飲まない」ものと比べ「飲む」ものの OR は約 7 倍に上昇した (OR=6.99; 95% CI=1.11-40.0)。野菜・果物摂取、酸化還元ビタミン摂取と ALT 上昇との関連については、有意差を検出するには到らなかった。

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、一貫して、追跡期間中の ALT 上昇に対する予防効果が示された。従って、これらの関連には、カフェインが関与している可能性が示唆される。野菜・果物摂取や酸化還元ビタミン摂取と追跡時 ALT 上昇については、明らかな関連を検出し得なかったが、解析対象者が少ないことによる検出力不足も考えられる。これらの関連の因果性については、より大規模な研究からのエビデンスの蓄積が必要であろう。

研究協力者

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

共同研究者

- ・ 佐々木 敏（東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻社会予防疫学 教授）

A. 研究目的

肝細胞癌や肝硬変の主な原因として、B型肝炎、C型肝炎をはじめとした肝炎ウイルス感染がある。特に、本邦ではC型肝炎ウイルス(HCV)感染が、原因の80%を占めている。また、海外においても、近年、HCV関連肝細胞癌の罹患率および死亡率の上昇が示唆されている。しかし、HCV感染者に限定した過去の研究は、主たる目的をインターフェロン等の治療評価におく臨床研究が圧倒的に多く、曝露変数として生活習慣・生活環境要因に着目した研究はごくわずかである。

上記の背景を考慮し、HCV感染者における肝疾患の病態・予後を含めた検討を行うため、病院を受診するHCV感染患者を対象に疫学研究を実施している。具体的には、登録時に収集した生活習慣・生活環境要因に関する情報および各種バイオマーカーを含む臨床情報を利用し、横断研究手法により肝疾患活動度・進展度に関する関連因子を推定する。その後、対象者

の追跡を行い、前向きコホート研究の手法で肝細胞癌および肝疾患関連死亡に対する予測因子の解明に取り組む。

今回、追跡期間中の「ALT上昇」と関連する生活習慣要因について、前向きコホート研究による検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

1) 対象集団（コホート）の設定

対象は、2005年8月1日から2006年7月31日の期間に大阪市立大学医学部付属病院肝胆膵内科を受診したHCV-RNA陽性者（新患、および通院中の患者）である。

除外基準は、①他の肝疾患（B型肝炎ウイルス感染、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、特発性門脈圧亢進など）を合併しているもの、②すでに肝細胞癌を発生したもの、③IFN治療中のもの、④その他主治医が不相当と判断したもの、とした。

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した。

2) 登録時の情報収集

自記式質問票を用いて、生活習慣・生活環境等に関する情報を収集した。特に食習慣については、すでに妥当性が検証されている、佐々木らの「簡易版自記式食事歴法質問調査票（BDHQ: brief-type self-administered diet history questionnaire）」を使用した。

その他、曝露要因として着目した項目は以下の通りである。

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

- ⑤ 生活環境（職歴、学歴、疲労状況など）
- ⑥ 閉経状態、初潮・閉経年齢、ホルモン補充療法施行歴・経口避妊薬内服歴

臨床情報は、診療録より転記することにより、以下の項目を収集した。

- ① 血液検査所見
- ② 腹部超音波所見
- ③ 胃内視鏡所見
- ④ インターフェロン治療歴
- ⑤ 投薬状況

3) 追跡調査

対象者の6ヵ月後、12ヵ月後の各種検査所見の情報を、診療録から転記することにより収集した。

4) 統計解析

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するため、登録時のALT値が正常(≤ 45)で、12ヵ月の追跡期間中にIFN治療を受けていない、かつ、6ヵ月後と12ヵ月後のALT値が得られたものを解析対象とした。

結果指標は、6ヵ月後ALT値と12ヵ月後ALT値から計算した平均ALTとした。

解析は、ロジスティック回帰モデルのBinary modelとProportional odds modelを用いて、オッズ比(OR)および95%信頼区間(95%CI)を算出した。Binary modelによる検討では、Outcome:平均ALTを45以下、46以上の2段階に、Proportional odds modelによる検討では45以下、46-90、91以上の3段階に区分した。

各種栄養素の摂取量はBDHQにより収集した情報から推定し、残差法によるエネルギー補正を行った。なお、栄養素とALT上昇の関連を検討する際には、摂取エネルギーについて最大値から1%、最小値から1%の対象者を解析から除外している。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、大阪市立大学大

学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

C. 結果

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(78%)であった。登録時のALT値が正常で、12ヵ月の追跡期間中に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。

Proportional odds modelにより、カフェイン含有飲料の摂取状況とALT上昇との関連を検討した(表1)。単変量解析においても多変量解析においても、緑茶を「毎日1杯以上摂取」するもので、ALT上昇に対するオッズ比が有意に低下しており(Adjusted OR=0.22; 95%CI=0.06-0.75)、量反応関係も有意であった(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」するものでオッズ比が有意に低下し(Adjusted 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(表2)、ドリップコーヒーの「毎日1杯以上摂取」でオッズ比が低下した(Adjusted OR=0.29; 95%CI=0.06-1.02)。一方、デカフェ・コーヒーでは、「飲まない」ものと比べて「飲む」もののオッズ比は約7倍に上昇した(Adjusted OR=6.99; 95%CI=1.11-40.0)。

これらの関連についてBinary modelでも確認したところ、同様の結果が得られた(表3、表4)。

野菜・果物摂取と追跡期間中のALT上昇との関連をProportional odds modelにより検討

した(表5)。単変量解析では、100%野菜・果物ジュースを「毎日2~3杯」飲むものでオッズ比の上昇を認めたが(OR=2.24; 95%CI=0.87-5.74)、potential confounderの影響を考慮すると有意差は検出されなくなった。緑の濃い葉野菜については、単変量解析では有意な関連を認めなかったが、多変量解析では「週に2~6回」摂取するものでオッズ比が上昇した(Adjusted OR=2.92; 95%CI=0.95-10.4)。

これらの関連は、Binary modelによる検討でも同様であった(表6)。

抗酸化ビタミン摂取とALT上昇の関連については、 α -Tocopherol、Vitamin E potential、Vitamin Cで、それぞれ摂取量が多いほどオッズ比が低下する傾向を示したが、有意差を検出するには到らなかった(表7)。また、その他のビタミン因子についても明らかな関連を認めなかった。Binary modelでも確認したが、同様の結果であった(表8)。

D. 考察

近年、コーヒー摂取により、ALT上昇・肝硬変・肝細胞癌・肝疾患関連死亡が抑制されるという報告が相次いでいる。しかし、C型慢性肝疾患患者を対象とした報告は限られている。また、現在のところ、コーヒー飲料の違いによる効果の差異については報告がないため、コーヒーの中に含まれるどの成分が肝疾患の進展に予防的であるかについては、未だ明らかではない。

本研究では、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る。

野菜・果物摂取や抗酸化ビタミン摂取に関する過去の報告では、一般住民を対象として肝細胞癌および肝硬変との関連を検討した報告があるのみであり、C型慢性肝疾患患者を対象とした報告はない。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。従って、これらの関連を明らかにするためには、より大規模な調査による検討が必要であろう。

E. 結語

通院中のC型慢性肝疾患患者を対象に、「追跡期間中のALT上昇」に関連する生活習慣要因について検討した。その結果、カフェイン含有飲料でALT上昇が抑えら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、明らかな関連を検出し得なかったが、解析対象者が少ないことによる検出力不足も考えられる。これらの関連の因果性については、より大規模な研究からのエビデンスの蓄積が必要であろう。

参考文献

- 1) Constance E. and James E. Coffee and Caffeine consumption reduce the risk of elevated serum aminotransferase activity in the united states. *Gastroenterology* 2005;128:24-32.
- 2) Keitaro T, Megumi H, Tatsuhiko S, Yasuki H, Toshihiko M, Yuichiro E, Tsutomu Y et al. Invers association between coffee drinking and the risk of hepatocellular-: carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci.* 2007;

98(2): 214-218

- 3) Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, Takeda T, Kawada N, Seki S, Nishiguchi S, Shiomi S, Hirota Y. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patient with chronic type C liver disease: A case control study. *Hepatology Research* 2006;36:201-208.
- 4) Maurizio M, Jerry P, Carlo L. V, Luigino D. M, Anna C, Marina C, Pietro C et al. Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Int. J. Cancer*. 2007; 120: 1555-1559
- 5) Manami I, Itsuro Y, Tomotaka S, Shoichiro T. Influence of Coffee Drinking on Subsequent Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study in Japan. *Journal of National Cancer Institute*.2005; 97(4): 293-300
- 6) Umberto G, Loredana C, Michela F, Francesco P, Alessandro T, Maria L. R, Paola T et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: case-control study. *J Hepatology*. 2005; 42: 528-534
- 7) Jian-Min Y, Yu-Tang G, Choon-Nam O, Ronald K. R, Mimi C. Y. Prediagnostic Level of Serum Retinol in Relation to Reduced Risk

of Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* ; 98: 482-90

- 8) Truong-Minh P, Yoshihisa F, Reiko I, Ttsuhiko K, Kiyoyumi S, Noritaka T, Tetusya M et al. Prospecti-ve study of vegetable consumption and liver cancer in Japan. *Int. J Cncr*. 2006; 119: 2408-2411
- 9) Renato T, Jerry P, Maurizio M, Luigino D. M, Anna C, Luigi G. T, Francesco I. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control study in Italy.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 a late evening meal reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C? *Hepatol Res*. 2008;38(9):860-8.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. カフェイン含有飲料とALT上昇の関連(Proportional odds model) (n=171)

変数	Elevated ALT			単変量解析			多変量解析*		
	≤45 n (%)	46-90 n (%)	91+ n (%)	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
緑茶									
飲まない	14 (10)	7 (26)	0 (0)	1			1		
週に6杯以下	32 (23)	8 (30)	2 (67)	0.68 (0.22-2.19)		0.512	0.47 (0.12-1.85)		0.279
毎日1杯以上	95 (67)	12 (44)	1 (33)	0.29 (0.10-0.87)		0.024	0.22 (0.06-0.75)		0.016
				(trend p=0.012)			(trend p=0.011)		
紅茶・ウーロン茶									
飲まない	46 (33)	10 (37)	2 (67)	1			1		
週に6杯以下	55 (39)	15 (56)	1 (33)	1.08 (0.47-2.56)		0.852	1.45 (0.58-3.84)		0.434
毎日1杯以上	40 (28)	2 (7)	0 (0)	0.19 (0.03-0.74)		0.035	0.18 (0.03-0.79)		0.040
				(trend p=0.054)			(trend p=0.089)		
コーヒー									
飲まない	28 (20)	7 (26)	0 (0)	1			1		
週に6杯以下	43 (31)	6 (22)	0 (0)	0.57 (0.17-1.86)		0.349	0.58 (0.16-2.10)		0.405
毎日1杯以上	70 (50)	14 (52)	3 (100)	1.01 (0.39-2.86)		0.977	0.85 (0.28-2.65)		0.766
				(trend p=0.756)			(trend p=0.902)		

*性、年齢、飲酒、喫煙、血小板、BMI、糖尿病歴で調整

表2. コーヒー飲料とALT上昇の関連(Proportional odds model) (n=171)

変数	Elevated ALT			単変量解析			多変量解析*		
	≤45 n (%)	46-90 n (%)	91+ n (%)	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
ドリップコーヒー									
飲まない	79 (56)	18 (67)	2 (67)	1			1		
週に6杯以下	25 (18)	7 (26)	0 (0)	1.08 (0.39-2.74)		0.884	0.98 (0.32-2.84)		0.973
毎日1杯以上	37 (26)	2 (7)	1 (33)	0.33 (0.07-1.03)		0.083	0.29 (0.06-1.02)		0.072
				(trend p=0.117)			(trend p=0.094)		
インスタントコーヒー									
飲まない	76 (54)	13 (48)	2 (67)	1					
週に6杯以下	29 (21)	4 (15)	0 (0)	0.69 (0.18-2.07)		0.532	-		-
毎日1杯以上	36 (26)	10 (37)	1 (33)	1.53 (0.63-3.64)		0.338	-		-
				(trend p=0.401)					
デカフェ・コーヒー									
飲まない	135 (97)	25 (93)	2 (67)	1			1		
飲む	4 (3)	2 (7)	1 (33)	4.40 (0.82-21.18)		0.055	6.99 (1.11-40.04)		0.021

*性、年齢、飲酒、喫煙、血小板、BMI、糖尿病歴で調整

表3. カフェイン含有飲料とALT上昇の関連(Binary model) (n=171)

変数	Elevated ALT		単変量解析			多変量解析*		
	≤45 n (%)	46+ n (%)	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
緑茶								
飲まない	14 (10)	7 (23)	1			1		
週に6杯以下	32 (23)	10 (33)	0.63 (0.20-2.03)		0.424	0.39 (0.10-1.54)		0.176
毎日1杯以上	95 (67)	13 (43)	0.27 (0.09-0.83)		0.018	0.19 (0.05-0.68)		0.009
			(trend p=0.010)			(trend p=0.007)		
紅茶・ウーロン茶								
飲まない	46 (33)	12 (40)	1			1		
週に6杯以下	55 (39)	16 (53)	1.12 (0.48-2.64)		0.800	1.53 (0.61-4.04)		0.378
毎日1杯以上	40 (28)	2 (7)	0.19 (0.03-0.76)		0.037	0.20 (0.03-0.89)		0.056
			(trend p=0.060)			(trend p=0.128)		
コーヒー								
飲まない	28 (20)	7 (23)	1			1		
週に6杯以下	43 (31)	6 (20)	0.56 (0.16-1.85)		0.337	0.57 (0.15-2.06)		0.388
毎日1杯以上	70 (50)	17 (57)	0.97 (0.37-2.74)		0.954	0.77 (0.26-2.40)		0.635
			(trend p=0.823)			(trend p=0.756)		

*性、年齢、飲酒、喫煙、血小板、BMI、糖尿病歴で調整

表4. コーヒー飲料とALT上昇の関連(Binary model) (n=171)

変数	Elevated ALT		単変量解析			多変量解析*		
	≤45 n (%)	46+ n (%)	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
ドリップコーヒー								
飲まない	79 (56)	20 (67)	1			1		
週に6杯以下	25 (18)	7 (23)	1.11 (0.40-2.83)		0.839	1.00 (0.32-2.90)		0.996
毎日1杯以上	37 (26)	3 (10)	0.32 (0.07-1.01)		0.080	0.27 (0.06-0.97)		0.066
			(trend p=0.114)			(trend p=0.084)		
インスタントコーヒー								
飲まない	76 (54)	15 (50)	1			1		
週に6杯以下	29 (21)	4 (13)	0.70 (0.19-2.12)		0.553	0.74 (0.19-2.44)		0.635
毎日1杯以上	36 (26)	11 (37)	1.55 (0.64-3.70)		0.327	1.19 (0.43-3.18)		0.734
			(trend p=0.386)			(trend p=0.806)		
デカフェ・コーヒー								
飲まない	135 (97)	27 (90)	1			1		
飲む	4 (3)	3 (10)	3.75 (0.71-17.95)		0.095	4.55 (0.75-25.87)		0.084

*性、年齢、飲酒、喫煙、血小板、BMI、糖尿病歴で調整

表5. 野菜、果物摂取頻度とALT上昇の関連(Proportional odds model) (n=171)

変数	Elevated ALT			単変量解析			多変量解析*		
	≤45 n (%)	45-80 n (%)	90+ n (%)	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
漬物									
緑の濃い葉野菜									
週1回未満	48 (34)	10 (37)	1 (33)	1			1		
週1~3回	59 (42)	12 (44)	1 (33)	0.96 (0.40-2.36)		0.926	1.01 (0.38-2.68)	0.990	
週4回以上	33 (24)	5 (19)	1 (33)	0.81 (0.28-2.33)		0.696	0.52 (0.14-1.79)	0.313	
				(trend p=0.710)			(trend p=0.364)		
緑の濃い葉野菜									
週1回以下	35 (25)	8 (22)	0 (0)	1			1		
週2~6回	62 (44)	16 (59)	1 (33)	1.61 (0.61-4.78)		0.364	2.92 (0.95-10.41)	0.078	
毎日1回以上	44 (31)	5 (19)	2 (67)	0.97 (0.30-3.27)		0.963	1.87 (0.48-7.74)	0.368	
				(trend p=0.908)			(trend p=0.436)		
にんじん・かぼちゃ									
週1回以下	50 (35)	9 (33)	1 (33)	1					
週2~3回	54 (38)	12 (44)	0 (0)	1.09 (0.43-2.78)		0.860	-		
週4回以上	37 (26)	6 (22)	2 (67)	1.12 (0.39-3.11)		0.831	-		
				(trend p=0.826)					
トマト・トマトケチャップ・トマト煮込み・トマトシチュー									
週1回以下	48 (34)	7 (26)	1 (33)	1			1		
週2~6回	54 (38)	14 (52)	1 (33)	1.84 (0.65-4.39)		0.302	2.40 (0.86-7.39)	0.110	
毎日1回以上	39 (28)	6 (22)	1 (33)	1.08 (0.35-3.27)		0.890	1.07 (0.28-4.00)	0.822	
				(trend p=0.840)			(trend p=0.802)		
みかんなどの柑橘類									
週1回以下	44 (31)	12 (44)	0 (0)	1			1		
週2~6回	55 (39)	9 (33)	2 (67)	0.77 (0.31-1.91)		0.567	0.68 (0.24-1.85)	0.446	
毎日1回以上	42 (30)	6 (22)	1 (33)	0.63 (0.22-1.73)		0.382	0.63 (0.20-1.86)	0.408	
				(trend p=0.379)			(trend p=0.393)		
かき・いちご・キウイ									
週3回以下	37 (26)	10 (37)	1 (33)	1			1		
週4回~毎日1回	58 (41)	9 (33)	1 (33)	0.58 (0.22-1.51)		0.285	0.63 (0.22-1.79)	0.388	
毎日2回以上	46 (33)	8 (30)	1 (33)	0.66 (0.24-1.78)		0.410	0.89 (0.23-2.06)	0.506	
				(trend p=0.410)			(trend p=0.498)		
その他の果物									
週1回未満	54 (38)	8 (30)	1 (33)	1					
週1~3回	50 (35)	8 (30)	2 (67)	1.22 (0.46-3.31)		0.687	-		
週4回以上	37 (26)	11 (41)	0 (0)	1.73 (0.65-4.67)		0.274	-		
				(trend p=0.275)					
100%果物・野菜ジュース									
週6杯以下	65 (46)	10 (37)	2 (67)	1			1		
毎日2~3杯	26 (19)	10 (37)	1 (33)	2.24 (0.87-5.74)		0.090	2.39 (0.81-7.04)	0.107	
毎日4杯以上	49 (35)	7 (26)	0 (0)	0.75 (0.26-2.01)		0.581	0.79 (0.25-2.35)	0.673	
				(trend p=0.721)			(trend p=0.789)		

* 性、年齢、飲酒、喫煙、BMI、糖尿病で調整

表6. 野菜、果物摂取頻度とALT上昇の関連(Binary model) (n=171)

変数	Elevated ALT			単変量解析			多変量解析*		
	≤45 n (%)	46+ n (%)		OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
漬物									
緑の濃い葉野菜									
週1回未満	48 (34)	11 (37)		1			1		
週1~3回	59 (42)	13 (43)		0.96 (0.40-2.37)		0.931	1.02 (0.39-2.72)	0.975	
週4回以上	33 (24)	6 (20)		0.79 (0.25-2.30)		0.677	0.53 (0.14-1.81)	0.329	
				(trend p=0.693)			(trend p=0.378)		
緑の濃い葉野菜									
週1回以下	35 (25)	6 (20)		1			1		
週2~6回	62 (44)	17 (57)		1.60 (0.60-4.77)		0.366	2.70 (0.88-9.59)	0.097	
毎日1回以上	44 (31)	7 (23)		0.93 (0.28-3.12)		0.901	1.63 (0.43-6.89)	0.479	
				(trend p=0.838)			(trend p=0.570)		
にんじん・かぼちゃ									
週1回以下	50 (35)	10 (33)		1			1		
週2~3回	54 (38)	12 (40)		1.11 (0.44-2.85)		0.823	1.20 (0.42-3.56)	0.739	
週4回以上	37 (26)	8 (27)		1.08 (0.38-3.01)		0.881	1.10 (0.32-3.73)	0.862	
				(trend p=0.871)			(trend p=0.884)		
トマト・トマトケチャップ・トマト煮込み・トマトシチュー									
週1回以下	48 (34)	8 (27)		1			1		
週2~6回	54 (38)	15 (50)		1.67 (0.66-4.46)		0.288	2.58 (0.91-8.17)	0.087	
毎日1回以上	39 (28)	7 (23)		1.08 (0.35-3.26)		0.895	1.20 (0.32-4.47)	0.766	
				(trend p=0.844)			(trend p=0.705)		
みかんなどの柑橘類									
週1回以下	44 (31)	12 (40)		1			1		
週2~6回	55 (39)	11 (37)		0.73 (0.29-1.83)		0.504	0.62 (0.22-1.70)	0.353	
毎日1回以上	42 (30)	7 (23)		0.61 (0.21-1.67)		0.346	0.60 (0.19-1.78)	0.361	
				(trend p=0.334)			(trend p=0.343)		
かき・いちご・キウイ									
週3回以下	37 (26)	11 (37)		1			1		
週4回~毎日1回	58 (41)	10 (33)		0.58 (0.22-1.51)		0.261	0.65 (0.23-1.87)	0.428	
毎日2回以上	46 (33)	9 (30)		0.66 (0.24-1.78)		0.404	0.71 (0.23-2.11)	0.530	
				(trend p=0.404)			(trend p=0.527)		
その他の果物									
週1回未満	54 (38)	9 (30)		1			1		
週1~3回	50 (35)	10 (33)		1.20 (0.45-3.25)		0.715	1.36 (0.46-4.17)	0.585	
週4回以上	37 (26)	11 (37)		1.78 (0.67-4.84)		0.245	2.16 (0.73-6.86)	0.167	
				(trend p=0.247)			(trend p=0.165)		
100%果物・野菜ジュース									
週6杯以下	65 (46)	12 (40)		1			1		
毎日2~3杯	26 (19)	11 (37)		2.29 (0.89-5.89)		0.083	2.44 (0.84-7.18)	0.100	
毎日4杯以上	49 (35)	7 (23)		0.77 (0.27-2.07)		0.616	0.85 (0.27-2.53)	0.766	
				(trend p=0.766)			(trend p=0.893)		

* 性、年齢、飲酒、喫煙、血小板、BMI、糖尿病で調整

表7. 抗酸化ビタミン摂取量*とALT上昇の関連(Proportional odds model) (n=166)

変数	Elevated ALT			単変量解析			多変量解析**		
	≤45 n (%)	46-90 n (%)	91+ n (%)	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
Retinol(μg)									
<157.2	44 (32)	8 (31)	2 (67)	1			1		
157.3-344.7	44 (32)	11 (42)	0 (0)	1.05 (0.40-2.75)		0.923	0.97 (0.31-3.05)		0.951
344.8+	49 (36)	7 (27)	1 (33)	0.71 (0.25-1.95)		0.499	0.61 (0.19-1.98)		0.414
				(trend p=0.502)			(trend p=0.400)		
Carotene(μg)									
<1383	46 (34)	7 (27)	1 (33)	1			1		
1384-2363	40 (29)	14 (54)	1 (33)	2.11 (0.83-5.72)		0.125	2.19 (0.77-6.89)		0.159
2364+	51 (37)	5 (19)	1 (33)	0.68 (0.21-2.10)		0.501	0.73 (0.22-2.52)		0.609
				(trend p=0.533)			(trend p=0.581)		
α-Carotene(mg)									
<90.8	47 (34)	5 (19)	2 (67)	1			1		
90.9-178.4	42 (31)	13 (50)	0 (0)	1.95 (0.73-5.62)		0.191	2.50 (0.84-8.27)		0.111
178.5+	48 (35)	8 (31)	1 (33)	1.23 (0.42-3.69)		0.706	1.41 (0.42-4.98)		0.568
				(trend p=0.749)			(trend p=0.607)		
β-Carotene(mg)									
<1245	45 (33)	8 (31)	1 (33)	1			1		
1246-2201	42 (31)	12 (46)	1 (33)	1.53 (0.60-4.05)		0.379	1.47 (0.51-4.44)		0.485
2202+	50 (37)	6 (23)	1 (33)	0.70 (0.23-2.04)		0.516	0.72 (0.22-2.33)		0.579
				(trend p=0.534)			(trend p=0.558)		
Vitamin A(IU)									
<1546	44 (32)	8 (31)	2 (67)	1			1		
1547-2630	43 (31)	11 (42)	1 (33)	1.19 (0.47-3.10)		0.711	1.19 (0.43-3.41)		0.738
2631+	50 (37)	7 (27)	0 (0)	0.59 (0.20-1.68)		0.330	0.56 (0.17-1.76)		0.323
				(trend p=0.340)			(trend p=0.322)		
α-Tocopherol(mg)									
<5.617	43 (31)	10 (38)	1 (33)	1					
5.618-7.035	45 (33)	10 (38)	0 (0)	0.85 (0.33-2.21)		0.743	-		
7.036+	49 (36)	6 (23)	2 (67)	0.66 (0.24-1.77)		0.407	-		
				(trend p=0.408)					
β-Tocopherol(mg)									
<0.273	45 (33)	9 (35)	0 (0)	1			1		
0.274-0.337	43 (31)	10 (38)	2 (67)	1.45 (0.56-3.87)		0.450	1.91 (0.65-5.91)		0.243
0.338+	49 (36)	7 (27)	1 (33)	0.84 (0.29-2.37)		0.736	1.04 (0.32-3.33)		0.952
				(trend p=0.742)			(trend p=0.989)		
γ-Tocopherol(mg)									
<6.325	43 (31)	10 (38)	1 (33)	1			1		
6.326-8.754	44 (32)	11 (42)	0 (0)	0.96 (0.37-2.45)		0.925	1.34 (0.47-3.94)		0.592
8.755+	50 (37)	5 (19)	2 (67)	0.56 (0.19-1.56)		0.274	0.66 (0.20-2.09)		0.483
				(trend p=0.283)			(trend p=0.510)		
δ-Tocopherol(mg)									
<2.289	44 (32)	10 (38)	0 (0)	1			1		
2.290-3.245	42 (31)	10 (38)	3 (100)	1.45 (0.58-3.73)		0.432	2.33 (0.80-7.08)		0.120
3.246+	51 (37)	6 (23)	0 (0)	0.52 (0.17-1.52)		0.247	0.60 (0.17-1.98)		0.413
				(trend p=0.276)			(trend p=0.456)		
Vitamin E(mg)									
<4.132	44 (32)	9 (35)	1 (33)	1					
4.133-5.263	45 (33)	10 (38)	0 (0)	0.96 (0.36-2.54)		0.929	-		
5.263+	48 (35)	7 (27)	2 (67)	0.85 (0.31-2.28)		0.737	-		
				(trend p=0.738)					
Vitamin E(mg) Potential									
<6.049	43 (31)	10 (38)	1 (33)	1					
6.050-7.569	45 (33)	10 (38)	0 (0)	0.85 (0.33-2.21)		0.743	-		
7.570+	49 (36)	6 (23)	2 (67)	0.66 (0.24-1.77)		0.407	-		
				(trend p=0.408)					
Vitamin C(mg)									
<64.7	42 (31)	11 (42)	1 (33)	1			1		
64.8-100.6	45 (33)	8 (31)	2 (67)	0.80 (0.31-2.04)		0.640	0.76 (0.27-2.11)		0.591
100.7+	50 (37)	7 (27)	0 (0)	0.49 (0.17-1.32)		0.167	0.45 (0.14-1.38)		0.170
				(trend p=0.168)			(trend p=0.170)		

* 残差法でエネルギー調整

** 性、年齢、飲酒、喫煙、血小板、BMI、糖尿病歴で調整

表8. 抗酸化ビタミン摂取量*とALT上昇の関連(Binary model) (n=166)

変数	Elevated ALT		単変量解析			多変量解析**		
	≤45 n (%)	46+ n (%)	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
Retinol(μg)								
<157.2	44 (32)	10 (34)	1			1		
157.3-344.7	44 (32)	11 (38)	1.10	(0.42-2.89)	0.845	1.00	(0.32-3.18)	0.994
344.8+	49 (36)	8 (28)	0.72	(0.25-1.98)	0.523	0.60	(0.18-1.96)	0.402
			(trend p=0.529)			(trend p=0.386)		
Carotene(μg)								
<1383	46 (34)	8 (28)	1			1		
1384-2363	40 (29)	15 (52)	2.16	(0.85-5.85)	0.116	2.37	(0.81-7.55)	0.125
2364+	51 (37)	6 (21)	0.68	(0.21-2.09)	0.498	0.77	(0.22-2.68)	0.679
			(trend p=0.529)			(trend p=0.641)		
α-Carotene(mg)								
<90.8	47 (34)	7 (24)	1			1		
90.9-178.4	42 (31)	13 (45)	2.08	(0.78-5.99)	0.155	2.80	(0.93-9.44)	0.077
178.5+	48 (35)	9 (31)	1.26	(0.43-3.79)	0.672	1.59	(0.48-5.58)	0.452
			(trend p=0.712)			(trend p=0.485)		
β-Carotene(mg)								
<1245	45 (33)	9 (31)	1			1		
1246-2201	42 (31)	13 (45)	1.55	(0.61-4.11)	0.367	1.56	(0.54-4.77)	0.418
2202+	50 (37)	7 (24)	0.70	(0.23-2.03)	0.512	0.76	(0.23-2.45)	0.640
			(trend p=0.529)			(trend p=0.614)		
Vitamin A(IU)								
<1546	44 (32)	10 (34)	1			1		
1547-2630	43 (31)	12 (41)	1.23	(0.48-3.20)	0.668	1.24	(0.44-3.58)	0.684
2631+	50 (37)	7 (24)	0.82	(0.21-1.74)	0.365	0.61	(0.19-1.93)	0.404
			(trend p=0.380)			(trend p=0.402)		
α-Tocopherol(mg)								
<5.617	43 (31)	11 (38)	1			1		
5.618-7.035	45 (33)	10 (34)	0.87	(0.33-2.26)	0.772	0.71	(0.23-2.13)	0.543
7.036+	49 (36)	8 (28)	0.64	(0.23-1.72)	0.378	0.50	(0.15-1.60)	0.249
			(trend p=0.380)			(trend p=0.249)		
β-Tocopherol(mg)								
<0.273	45 (33)	9 (31)	1			1		
0.274-0.337	43 (31)	12 (41)	1.40	(0.54-3.74)	0.496	1.74	(0.59-5.37)	0.319
0.338+	49 (36)	8 (28)	0.82	(0.28-2.31)	0.701	1.01	(0.31-3.24)	0.992
			(trend p=0.703)			(trend p=0.972)		
γ-Tocopherol(mg)								
<6.325	43 (31)	11 (38)	1			1		
6.326-8.754	44 (32)	11 (38)	0.98	(0.38-2.51)	0.962	1.49	(0.52-4.47)	0.462
8.755+	50 (37)	7 (24)	0.55	(0.19-1.51)	0.252	0.66	(0.20-2.09)	0.480
			(trend p=0.260)			(trend p=0.507)		
δ-Tocopherol(mg)								
<2.289	44 (32)	10 (34)	1			1		
2.290-3.245	42 (31)	13 (45)	1.36	(0.54-3.51)	0.514	1.96	(0.68-5.89)	0.217
3.246+	51 (37)	6 (21)	0.52	(0.17-1.51)	0.236	0.60	(0.17-1.98)	0.409
			(trend p=0.260)			(trend p=0.440)		
Vitamin E(mg)								
<4.132	44 (32)	10 (34)	1			1		
4.133-5.263	45 (33)	10 (34)	0.98	(0.37-2.61)	0.964	1.04	(0.34-3.18)	0.940
5.263+	48 (35)	9 (31)	0.83	(0.30-2.23)	0.703	0.80	(0.27-2.37)	0.681
			(trend p=0.703)			(trend p=0.684)		
Vitamin E(mg) Potential								
<6.049	43 (31)	11 (38)	1			1		
6.050-7.569	45 (33)	10 (34)	0.87	(0.33-2.26)	0.772	0.80	(0.27-2.38)	0.688
7.570+	49 (36)	8 (28)	0.64	(0.23-1.72)	0.378	0.54	(0.16-1.70)	0.296
			(trend p=0.380)			(trend p=0.295)		
Vitamin C(mg)								
<64.7	42 (31)	12 (41)	1			1		
64.8-100.6	45 (33)	10 (34)	0.78	(0.30-1.99)	0.600	0.76	(0.27-2.13)	0.604
100.7+	50 (37)	7 (24)	0.49	(0.17-1.33)	0.170	0.49	(0.15-1.49)	0.215
			(trend p=0.170)			(trend p=0.215)		

* 残差法でエネルギー調整

** 性、年齢、飲酒、喫煙、血小板、BMI、糖尿病歴で調整

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishiguro S, <u>Inoue M</u> , 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	18	26-32	2009
Kurahashi N, <u>Inoue M</u> , 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	124	1644-1649	2009
Kurahashi N, <u>Inoue M</u> , 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	100	181-4	2009
<u>Inoue M</u> , 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	
<u>Tanaka H</u> , 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	148	820-6	2008
<u>Tanaka K</u> , Tsuji I, <u>Wakai K</u> , Nagata C, Mizoue T, <u>Inoue M</u> , 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	38	816-838	2008
Hara M, <u>Tanaka K</u> , 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	99	93-97	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, <u>Tanaka K</u>	Interaction between interleukin-1 β -31T/C gene polymorphism and drinking and smoking habits on the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese.	Cancer Lett	271	98-104	2008
Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Takeda T, Tamori A, Sakaguchi H, Seki S, Kawada N, Nishiguchi S, Shiomi S, <u>Hirota Y</u>	Does a late evening meal reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C?	Hepatol Res.	38	860-8	2008

Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based cohort study in Japan

Seiji Ishiguro^{a,b}, Manami Inoue^a, Yasuhito Tanaka^c, Masashi Mizokami^c, Motoki Iwasaki^a, Shoichiro Tsugane^a and for the JPHC Study Group

Aminotransferase level is presumed to be a marker of hepatic inflammation, but uncertainty remains whether elevated aminotransferase levels are associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma (HCC). We evaluated the incidence of HCC by aminotransferase level in 19 812 middle-aged and older individuals with and without hepatitis virus infection from a large-scale population-based cohort study (JPHC Study cohort II) in Japan. Hepatitis virus infection was identified at baseline in 1236 participants, namely 737 (3.7%) with hepatitis C virus, 479 (2.4%) with hepatitis B virus, and 20 (0.1%) with both. By the end of follow-up, a total of 109 newly arising HCC cases were diagnosed (71 men, 38 women), of which 87 (79.8%) had evidence of viral etiology. Alanine aminotransferase (ALT) was concentration-dependently associated with an increased risk of HCC in both virus-positive and virus-negative participants. Compared with virus-negative participants with ALT levels of less than 30 IU/l, a significant increase in the risk of HCC was observed in virus-negative participants with an ALT level greater than 30 IU/l, and in virus-positive participants with an ALT less than 30 IU/l, 30–69 IU/l, and ≥ 70 IU/l [Hazard ratio (95% confidence interval): 9.4 (3.9–22.3), 15.2 (6.1–37.6), 180.5 (89.4–364.2), 454.2 (221.5–931.2), respectively; P for trend < 0.001]. In conclusion, our findings suggest that elevated ALT levels are strongly

associated with the incidence of HCC regardless of hepatitis virus positivity. This finding indicates that ALT level is a good independent determinant of the need for intervention. Clinical application of these findings may help decrease HCC-associated mortality in hepatitis virus-endemic regions. *European Journal of Cancer Prevention* 18:26–32 © 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

European Journal of Cancer Prevention 2009, 18:26–32

Keywords: alanine aminotransferase, hepatocellular carcinoma, hepatitis virus, incidence, prospective study

^aEpidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, ^bDivision of Surgical Oncology, Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine and ^cDepartment of Clinical Molecular Informative Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

Correspondence to Dr Manami Inoue, MD, Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045 Japan
Tel: +81 3354 22511 x3389; fax: +81 3354 78578;
e-mail: mminoue@ncc.go.jp

Study group members are listed in the Appendix.

Received 3 November 2007 Accepted 27 January 2008

Introduction

In Japan, more than 30 000 people die of hepatocellular carcinoma (HCC) annually, making it the third leading cause of death from malignant neoplasm in men and the fifth in women (Yoshizawa, 2002; Kiyosawa *et al.*, 2004). Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatitis B virus (HBV) infection are plausible as the two major causes of HCC. Both HCV and HBV bring about chronic necro-inflammatory hepatic damage, the end result of which is cirrhosis and HCC. Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) are released into the blood from damaged hepatocytes after hepatocellular injury or death, and ALT and AST levels are presumed to be markers of hepatic inflammation.

Given that elevations in ALT or AST level provide important information on hepatocyte damage (Bacon, 2002) and that biopsy specimens reveal a close correlation between elevation and histologic necroinflammation

(Tarao *et al.*, 2002), investigators have hypothesized an association between higher levels of ALT or AST and the development of HCC. Supporting this, two prospective studies in Japan showed that elevated ALT levels were strongly associated with the incidence of HCC in individuals positive for anti-HCV (Tanaka *et al.*, 2004; Suruki *et al.*, 2006). However, it remains uncertain whether elevated ALT or AST levels are associated with an increased risk of HCC in individuals without hepatitis virus infection, notwithstanding the known association of elevated ALT with conditions such as alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), hemochromatosis, and some types of metabolic disease.

Therefore, to gain further epidemiologic evidence on this issue, we evaluated the association between elevated levels of aminotransferase and the incidence of HCC, in a large-scale population-based cohort study in Japan, with particular attention to hepatitis virus positivity.

Methods

Study population

The Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study) cohort II was launched in 1993–1994 in registered Japanese inhabitants aged 40–69 years at the beginning of the respective baseline survey in six prefectural public health center (PHC) areas ($n = 68\,980$). Details of the study design have been described elsewhere (Tsugane and Sobue, 2001; Inoue *et al.*, 2005). The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the National Cancer Center, Japan.

For the present analysis, a total of 19 812 individuals who responded to the questionnaire and provided a blood sample and health checkup data were enrolled.

Baseline survey

A baseline self-administered questionnaire survey on various lifestyle factors was conducted in 1993–1994 (response rate = 82%). A total of 10 ml of blood was also provided voluntarily by 29% of participants during health checkups provided by the local government. The plasma and buffy layer were divided into four tubes holding 1.0 ml each (three tubes for plasma and one for the buffy layer) and stored at -80°C .

Follow-up and identification of hepatocellular carcinoma

Participants were followed from the baseline survey until December 31, 2005. Residence status, including survival, was confirmed through the residential registry. In Japan, resident and death registration are required by law and the registries are believed to be complete. Inspection of the resident registry is legally sanctioned by the resident registration law. The occurrence of HCC was determined by notification from hospitals in the study areas and data linkage with population-based cancer registries. Death certificates were used as a supplementary information source. In our cancer registry system, the proportion of cases for which information was available from death certificates only was 4.8%. This ratio was of satisfactory quality, for this study, on the basis of the international standard (Parkin *et al.*, 2002). The site of origin and histological type were coded using the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICD-O-3; C22.0) (World Health Organization, 2000). We excluded participants with no data on aminotransferase levels in blood samples taken during their health checkup. Through this procedure, a total of 109 newly diagnosed HCC cases were identified during follow-up as of December 31, 2005.

Laboratory analysis

Serum ALT, AST, and γ -glutamyl transferase (GGT) levels were determined at the baseline health checkup. These items were measured in 23 laboratories in the cohort area, with accuracy control and standardization

among the laboratories provided by the Japan Medical Association via its External Quality Control Survey. The upper limit of normal ALT was tentatively defined as 30 IU/l, as used in recent clinical or prospective studies (Kunde *et al.*, 2005; Okanoue *et al.*, 2005).

Plasma samples were screened for anti-HCV using a third-generation immunoassay (Lumipulse II Ortho HCV; Ortho-Clinical Diagnostics K.K., Tokyo, Japan) (Abdel-Hamid *et al.*, 2002) and for hepatitis B virus antigen (HBsAg) by reversed passive hemagglutination with a commercial kit (Institute of Immunology Co., Ltd, Tokyo, Japan). The virus-positive group consisted of individuals positive for either or both anti-HCV and HBsAg.

Statistical analysis

P values for differences between groups were calculated using the χ^2 test or *t*-test. Person-years of follow-up were calculated from the date of baseline survey until the date of diagnosis of HCC, the date of a participant's death, the date of moving from a PHC area, or 31st December 2005, whichever occurred first. Multivariate-adjusted hazard ratios (HR) and corresponding 95% confidence intervals (CI) of HCC were estimated by the Cox proportional hazards model. The estimates were adjusted for the following potential confounding factors incorporated into the model: hepatitis virus positivity (HCV or HBV – positive, negative), age at baseline (40–49, 50–59, 60–69 years), study area (six PHC areas), smoking status (never, past, current), weekly ethanol intake (none, 1–149, 150 g or more), body mass index ($< 23.0 \text{ kg/m}^2$, 23.0–24.9, 25.0–26.9, 27.0–29.9, ≥ 30.0), and coffee intake (almost never, 1–4 days/week, almost every day). Statistical analyses were performed using STATA version 9.2 (StataCorp, Texas, USA) (Stata Corporation, 2005).

Results

Of 19 812 participants, 737 were identified with HCV mono-infection (3.7%), 479 with HBV mono-infection (2.4%), and 20 with HCV and HBV coinfection (0.1%). The proportion of participants with an ALT level $\geq 30 \text{ IU/l}$ was 35.1% in the virus-positive group, and 11.0% in the virus-negative group. Current smokers and heavy alcohol drinkers tended to have elevated ALT levels regardless of virus-positive or virus-negative status. Further, obese participants without hepatitis virus infection had higher ALT levels (Table 1).

During the 234 016 person-years of follow-up (average follow-up period, 11.8 years) for the 19 812 participants (6920 men and 12 892 women), a total of 109 newly diagnosed cases of HCC (71 men, 38 women) were documented. Of these, 75 participants had HCV mono-infection (68.8%), 10 had HBV mono-infection (9.2%),

Table 1 Baseline characteristics

	Hepatitis virus-positive ^c n=1236			Hepatitis virus-negative n=18 576		
	Serum ALT level		P ^b	Serum ALT level		P ^b
	<30 IU/l	≥ 30 IU/l		<30 IU/l	≥ 30 IU/l	
Number	802	434		16 528	2048	
Age (years) ^a	58.3 (7.8)	58.2 (7.6)	0.41	57.3 (8.2)	55.4 (7.9)	0.001
Sex, men (%)	39.9	56.5	0.001	32.0	52.1	0.001
Current smoker (%)	24.0	29.8	0.001	15.7	23.5	0.001
Ethanol intake ≥ 150 g/week (%)	14.0	18.8	0.02	13.3	25.4	0.001
Body mass index ≥ 27 kg/m ² (%)	10.6	13.4	0.30	11.0	26.4	0.001
Coffee intake, daily (%)	8.7	8.2	0.21	9.6	7.5	0.36

ALT, alanine aminotransferase.

^aMean (SD).^bP for difference.^cAnti-hepatitis C virus-positive and/or hepatitis B virus antigen-positive.

two had coinfection with HCV and HBV (1.8%), and 22 had no virus infection (20.9%).

After adjustment for potential confounding risk factors, such as hepatitis virus positivity, sex, age, study area, weekly ethanol intake, body mass index and coffee intake, HCC was found to occur significantly more frequently in participants with serum ALT levels ≥ 30 IU/l (HR: 13.5, 95% CI: 8.0–22.0), serum AST levels ≥ 30 IU/l (HR: 14.3, 95% CI: 8.0–25.8), and serum GGT levels ≥ 60 IU/l (HR: 5.5, 95% CI: 3.5–8.8). ALT and AST levels increased in parallel (correlation coefficient = 0.81). Most cases had both an abnormal ALT level and abnormal AST level, although a few had a normal ALT level and abnormal AST level or the converse. In contrast, the correlation of ALT and GGT was relatively low (correlation coefficient = 0.43). We also observed that the association of incidence of HCC with elevated GGT level was relatively weak compared with that with ALT level after further adjustment for serum ALT (HR: 2.1, 95% CI: 1.3–3.3) (Table 2). On these bases, we restricted further analysis to ALT.

Compared with participants in the normal range of ALT (<30 IU/l), those with elevated levels (30–69, 70–99, ≤ 100 IU/l) had a significantly higher risk of developing HCC [HR: 10.5 (95% CI: 6.0–18.3), 25.2 (12.7–49.7), and 43.9 (22.7–84.8), respectively] after adjustment for virus positivity, age, sex, study area, smoking status, ethanol intake, body mass index, and coffee intake. We observed positive linear trends in HR according to level of ALT category ($P < 0.001$).

Among virus-positive participants (virus-positive; anti-HCV and/or HBsAg-positive), elevated ALT (30–69,

Table 2 Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) of hepatocellular carcinoma by serum liver enzyme level

	Person-years	No. of cases	HR ^a	(95% CI)
Serum ALT level				
<30 IU/l	205 509	20	1.0	
≥ 30 IU/l	28 507	89	13.5	(8.0–22.0)
Serum AST level				
<30 IU/l	202 065	15	1.0	
≥ 30 IU/l	31 951	94	14.3	(8.0–25.8)
Serum GGT level				
<60 IU/l	218 544	70	1.0	
≥ 60 IU/l	15 472	39	5.5 ^b	(3.5–8.8)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase.

^aAdjusted for hepatitis virus positivity (negative, positive), sex, years of age at baseline (40–49, 50–59, 60–69 years) and study area (six public health center areas), weekly ethanol intake (none, 1–149, 150 g and more), body mass index (<23.0 kg/m², 23.0–24.9, 25.0–26.9, 27.0–29.9, ≥ 30.0), and coffee intake (almost never, 1–4 days/week, almost every day).

^bHR: 2.1, 95% CI 1.3–3.3 after further adjustment for ALT level.

Table 3 Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) of hepatocellular carcinoma incidence by serum ALT level

	Person-years	No. of cases	HR	(95% CI)	P for trend
Serum ALT level					
Total ^a (n=19 812)					
<30 IU/l	205 509	20	1.0		
30–69 IU/l	25 361	48	10.5	(6.0–18.3)	
70–99 IU/l	2087	18	25.2	(12.7–49.7)	
100–IU/l	1059	23	43.9	(22.7–84.8)	0.001
Virus-positive ^b (n=1236)					
<30 IU/l	9341	10	1.0		
30–69 IU/l	3406	41	12.0	(5.8–24.9)	
70–99 IU/l	571	17	25.6	(11.3–58.1)	
100–IU/l	481	19	37.1	(16.3–84.2)	0.001
HCV ^b (n=757)					
<30 IU/l	4724	6	1.0		
30–69 IU/l	2543	37	11.4	(4.7–27.2)	
70–99 IU/l	485	16	25.1	(9.8–64.8)	
100–IU/l	425	18	35.0	(13.4–91.4)	0.001
HBV ^b (n=499)					
<30 IU/l	4744	4	1.0		
30–69 IU/l	933	6	18.5	(3.7–93.1)	
70–IU/l	165	2	35.0	(4.2–293.1)	0.001
Virus-negative ^b (n=18 576)					
<30 IU/l	196 167	10	1.0		
30–69 IU/l	21 956	7	6.5	(2.2–18.8)	
70–IU/l	2095	5	60.5	(19.5–187.9)	0.001

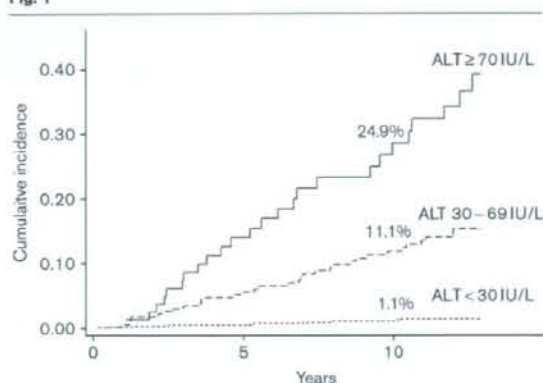
ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus antigen-positive; HCV, anti-hepatitis C virus-positive.

^aAdjusted for hepatitis virus positivity (negative, positive), sex, years of age at baseline (40–49, 50–59, 60–69 years) and study area (six public health center areas), weekly ethanol intake (none, 1–149, 150 g and more), body mass index (<23.0 kg/m², 23.0–24.9, 25.0–26.9, 27.0–29.9, ≥ 30.0), and coffee intake (almost never, 1–4 days/week, almost every day).

^bAdjusted for sex, years of age at baseline (40–49, 50–59, 60–69 years) and study area (six public health center areas), weekly ethanol intake (none, 1–149, 150 g and more), body mass index (<23.0 kg/m², 23.0–24.9, 25.0–26.9, 27.0–29.9, ≥ 30.0), and coffee intake (almost never, 1–4 days/week, almost every day).

70–99, 100 IU/l) was significantly associated with the incidence of HCC [HR: 12.0 (95% CI: 5.8–24.9), 25.6 (11.3–58.1), and 37.1 (16.3–84.2), respectively] (Table 3). Cumulative incidence of HCC at 10 years among virus-positive participants was 1.1% for participants with ALT less than 30 IU/l, but 11.0 and 27.2% for those with ALT

Fig. 1



Cumulative incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) among hepatitis virus-positive participants by serum alanine aminotransferase (ALT) level. Cumulative incidence of HCC at 10 years was 1.1% for participants with ALT less than 30 IU/l, but 11.0 and 27.2% for those with ALT 30–69 IU/l and ALT \geq 70 IU/l, respectively. Elevated ALT levels showed a statistically significant association with the risk of HCC compared with normal ALT levels (ALT < 30 IU/l) after adjustment for age, sex, study area, smoking status, ethanol intake, body mass index, and coffee intake.

Table 4 Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) of hepatocellular carcinoma incidence by serum ALT level and virus positivity

	Person-years	No. of cases	HR ^a	(95% CI)	P for trend
Serum ALT level					
Virus-negative ^b					
< 29 IU/l	196 167	10	1.0		
30–69 IU/l	24 050	12	9.4	(3.9–22.3)	
Virus-positive					
< 29 IU/l	9341	10	15.2	(6.1–37.6)	
30–69 IU/l	3406	41	180.5	(89.4–364.2)	
70–IU/l	1052	36	454.2	(221.5–931.2)	0.001

ALT, alanine aminotransferase.

^aAdjusted for sex, years of age at baseline (40–49, 50–59, 60–69 years) and study area (six public health center areas), weekly ethanol intake (none, 1–149, 150 g and more), body mass index (<23.0 kg/m², 23.0–24.9, 25.0–26.9, 27.0–29.9, \geq 30.0), and coffee intake (almost never, 1–4 days/week, almost every day).

^bNeither anti-hepatitis C virus-positive nor hepatitis B virus antigen-positive.

between 30 and 69 IU/l and ALT \geq 70 IU/l, respectively (Fig. 1). This ALT-dependent increase in risk was identified in subset analyses of participants with HCV (anti-HCV-positive), HBV (HBsAg-positive), and without hepatitis virus infection (virus-negative) (Table 3). Furthermore, virus-positive participants with normal ALT had a higher risk of HCC than virus-negative participants with normal ALT [HR, 15.2 (95% CI: 6.1–37.6)]. Virus-positive participants with elevated ALT (30–69, 70 IU/l) had an extremely elevated risk of HCC [HR, 180.5 (95% CI: 89.4–364.2), and 454.2 (221.5–931.2), respectively] (Table 4).

Discussion

This population-based prospective study in Japan has demonstrated that serum ALT level is concentration-dependently associated with an increased risk of HCC in both virus-positive and virus-negative participants. Compared with virus-negative participants with a normal ALT level (< 30 IU/l), virus-positive participants with an ALT level \geq 30 IU/l had a greater than 180-fold higher risk of HCC as well as higher cumulative incidence of HCC at 10 years. This finding suggests the need for antiviral therapy in these patients to reduce the risk of HCC. Even virus-negative participants with an ALT level \geq 30 IU/l and virus-positive participants with an ALT level less than 30 IU/l showed a statistically significant risk of HCC, suggesting the necessity of regular follow-up.

An association between higher levels of ALT or AST and the development of HCC has been hypothesized, but few studies have investigated the link. In a prospective study in Japan, Tanaka *et al.* (2004) investigated the association between serum ALT level and incidence of HCC in 1927 voluntary blood donor individuals positive for anti-HCV and negative for HBsAg. Results showed that elevated serum ALT level at blood donation was positively associated with the risk of HCC; compared with participants at less than 30 IU/l, those at 30–59 IU/l had a 6.2-fold increase in risk, whereas those at more than 60 IU/l had a 9.5-fold increase. This stepwise increase was statistically significant ($P < 0.0001$). Although our cutoff and categorization of ALT were different, our present data also identified a stepwise increase in risk of HCC with increasing ALT in participants with anti-HCV. Further, Suruki *et al.*'s (2006) investigation of risk in a prospective community-based study in a single prefecture in Japan identified 667 anti-HCV-positive participants and 52 cases of HCC at 10-years' follow-up. The risk of HCC was increased four-fold with abnormal (\geq 35 IU/l) compared with normal ALT levels (< 35 IU/l).

The long-term outcome of elevated ALT values in patients with virus infection remains uncertain. A second finding from Suruki *et al.*'s (2006) prospective study was that participants with persistently abnormal ALT over multiple measurements during follow-up had a 19.8-fold risk of HCC compared with those with persistently normal values. Persico *et al.*'s (2000) prospective evaluation of disease progression in 37 HCV-infected patients found that chronic hepatitis with persistently normal ALT serum levels was mild and did not progress with time. Another study, which assessed hepatic fibrosis by liver biopsy in HCV patients with normal ALT levels, showed weaker histological activity and a lower progression rate of fibrosis (Mathurin *et al.*, 1998). Regarding hepatocarcinogenesis, persistently high serum ALT levels were closely associated with a high incidence of HCC in