

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 18-20 年度 総合研究報告書

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

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 18-20 年度 総合研究報告書

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

平成 21(2009)年 4 月

目次

I. 総合研究報告		
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. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	15
III. 研究成果の刊行物・別刷	—————	17

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)
総合研究報告書

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た。その結果、以下の知見を得た。1) 多目的コホート集団における検討により、ALT 値高値は肝がん発症リスクの上昇と関連していた。リスクは肝炎ウイルス感染の有無にかかわらず ALT 値依存的に増加しており、ALT 値は独立した重要な肝がん発症予測マーカーとなることが示唆された。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代謝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ンフラボン摂取は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。2) JACC Study における検討から、抗 HCV 抗体陽性者において、現在喫煙とは肝がんリスクと正に関連、コーヒー摂取は肝がんリスクと負に関連していた。また血清 SOD 活性値および sFas 濃度と肝がんリスクとの間に正の関連が認められ、血清 IGF-I、IGF-II、IGFBP-3、TGF- β 1 レベルと肝がんリスクとの間には負の関連がみられた。さらに BMI 25 以上の肥満は肝がんリスクと正の関連、ナトリウム、ナイアシン摂取とは負の関連を示した。3) 佐賀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。4) 佐賀病院受診者集団における検討では、摂取時期によらずコーヒー摂取と肝がんとの負の関連があった。また、慢性肝疾患患者においてより最近の喫煙が肝がんリスクを上昇させ、慢性肝疾患患者においても禁煙を勧奨することが重要と考えられた。喫煙と関連する遺伝子多型のうち CYP1A2 多型が現在喫煙者あるいは現在多飲者において肝がんリスクを大きく修飾していた。前炎症性サイトカインである IL-1 β および TNF- α の遺伝子多型については、非飲酒者および現在喫煙者において IL-1 β -31C/T 多型の肝がんリスクへの関連が示唆された。抗 HTLV-I 抗体は肝がんリスクと関連していたが、抗 HBe 抗体及び抗 H. pylori 抗体には関連は認められなかった。5) 大阪大学病院受診者集団における検討では、内因性エストロゲン及び緑茶・コーヒー摂取と HCV 関連肝硬変とに予防的関連がみられ、また高水分摂取と肝硬変とに負の関連、ショ糖や炭水化物高摂取と肝硬変とは正の関連を認めた。前向きな検討ではカフェイン含有飲料摂取で 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。6) 地域がん登録資料等を用いた肝がん年次推移の記述疫学的検討により、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、これは HCV 関連肝がん罹患率が急激に減少していることによるものと考えられた。全国死亡統計との比較により、大阪府で見られたこの傾向は、全国にも当てはまり、治療を含めた HCV 感染者に対する肝がん予防介入に大きな公衆衛生的インパクトを生み出せる時間は少なくなっており、無自覚 HCV 持続感染者のスクリーニングによる発見と適切な治療介入の強化、及び発がん予防のための介入研究の推進が急務であることが示唆された。7) コーヒー摂取による予防介入研究については、日本国内においてエントリーを開始した。

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

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、肝炎ウイルス感染状況の特定されていない研究対象集団について肝炎ウイルス感染マーカーの測定を行った。また、新規追跡集団として病院受診者によるC型慢性肝炎患者コホートの設定を進めた。肝炎ウイルス感染状況が特定された後、多目的コホート集団、JACC Study 集団、佐賀地域集団、佐賀病院受診者集団、大阪病院受診者集団を用いて、HCV感染者における肝がんや全がん病変への進展促進・防御要因に関する疫学的検討を実施した。また、記述疫学資料を用いて、肝がん罹患率の推移について考察するとともに、疫学的に予防効果の可能性が示唆されているコーヒー摂取による予防介入研究を実施した。

I. 多目的コホート集団における検討

B. 研究方法

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約20,000人について肝炎ウイルス感染状況を把握した。これを基に、肝炎ウイルス感染の有無による肝機能指標、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。対象者の住所異動及び生存死亡を把握し、研究開始後2005-06年末までに発生した肝がんをOutcomeとした。肝機能指標(血清ALT、AST及びGGT値)は血液試料提供時の健康診査時の結果を用い、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。肝機能指標、インフラボン・大豆摂取、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、コーヒー・緑茶摂取、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肝がんリスクを調整ハザード比(HR)により求めた。

C. 研究成果

肝がん症例のうち68.8%はHCV単独感染、9.2%はHBV単独感染、1.8%はHCV及びHBVの重複感染、20.9%はどちらのウイルスにも感染していなかった。平均12-13年の追跡期間に約110人の肝がん新発生を確認した。

肝炎ウイルス感染状況別にみると、ウイルス感染陰性者でALT30 IU/L未満の者を1とした場合の肝がん発症リスクは、陰性者ALT30 IU/L以上で9倍、陽性者ではALT30 IU/L未満で15倍、ALT 30-69 IU/Lで181倍、ALT 70 IU/L以上で454倍(すべて統計学的に有意)であり、リスクの増加は、肝炎ウイルス感染の有無にかかわらず同様に観察された。

男性ではインフラボン・大豆摂取量と肝がん罹患に関連はみられなかった。女性ではイン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、男女とも、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。

D. 考察

本研究では、抗 HCV 抗体及び HBs 抗原がともに陰性で ALT 高値の者では肝がん発症リスクの増加が見られていた。本研究の結果から、肝炎ウイルス感染に対する治療が重要であると同時に、肝炎ウイルス感染陰性者においても適切な医療でのフォローが必要であることが示唆される。

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、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、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報告から、男性のアンドロゲン優位状態が、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 及び 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。一方、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、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り、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可能性が示唆された。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。今後、肝炎ウイルスの関係しない肝がんが増えていくとすれば、メタボ関連要因の寄与は増加していくと予想される。

II. JACC Study 集団における検討

B. 研究方法

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。1997 年までの死亡例および 1999 年までに判明したがん罹患例を症例、それ以外から症例と性、年齢、調査地区を一致させた対象者を対照としたコホート内症例対照研究を実施した。さらに、2003 年までの肝がん死亡者および 2001 年までの肝がん罹患者を症例、それ以外から症例と性、年齢、調査地区を一致させた対象者を対照とした、コホート内症例対照研究により肝がんリスクと関連する血清マーカーを検討した。分析対象者は、上述の2つのコホート内症例対照研究の両方で対象となり、かつ HCV Ab を測定し得た者である。喫煙習慣、飲酒習慣、糖尿病の既往、コーヒー摂取、BMI、栄養素摂取、血清 SOD 活性、IGF-I、IGF-II、IGFBP-3、sFas、TGF- β 1 レベルについて、比較群を基準とした多変量調整オッズ比(OR)をロジスティック回帰モデルにより算出し、HCV 感染状況を考慮した検討を行った。

C. 研究成果

抗 HCV 抗体陽性者において、現在喫煙で有意に高いオッズ比(2.46)を認めた。一方、コーヒー摂取については、ほとんど毎日飲用した者のほとんど飲まなかった者に対するオッズ比は 0.16 であり、強い負の関連が認められた。

対象者全体では、血清 SOD 活性値が高いほどリスクが上昇する傾向が明らかであり(最高4分位の OR=5.21)、血清 sFas についても最高4分位で有意に高いリスク(OR=5.49)を示した。一方、IGF-I、IGF-II、IGFBP-3、TGF- β 1 はすべて血清レベルが高いほどリスクが顕著に低下し、最高4分位の OR はそれぞれ 0.14、0.01、0.03、0.11 であった。HCV Ab 陽

性者に限定した場合も同様に、血清 SOD 活性値および sFas 濃度と肝がんリスクとの間に正の関連が認められ、逆に血清 IGF-I、IGF-II、IGFBP-3、TGF- β 1 レベルと肝がんリスクとの間には負の関連がみられた。とくに sFas と TGF- β 1 については、分析対象者全体の場合よりも関連が強く、最高4分位の多変量調整オッズ比は、sFas では 15.8、TGF- β 1 では 0.02 であった。

対象者全体では、BMI 25 未満と比較して、25 以上 30 未満で有意な肝がんリスク上昇が認められた(OR 1.96)。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、30 以上で 2.80 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。

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 を示した(ナトリウム:最高3分位の OR 0.42、trend $p = 0.019$ 。ナイアシン:同 0.45、0.026)。レチノールは摂取量最高3分位で有意に高い OR (OR 2.27、0.030)を示した。HCV 抗体陽性者に限定した場合、ナトリウム・ナイアシン摂取量と肝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 はそれぞれ 0.19、0.21 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。

D. 考察

抗 HCV 抗体陽性者に限定した分析でコーヒー摂取と肝がんリスクとの間により強い負の関連を認めたが、陰性者では明らかな関連がみられなかったことから、コーヒー摂取は HCV 感染後の慢性肝炎から

肝硬変、肝がんへの一連の進行を抑制する作用を有する可能性が示唆された。問題点としては、肝がんに先立つ慢性肝疾患のためにコーヒー摂取が減少した可能性があることであり、コーヒー摂取が HCV 感染者の肝がん予防に真に有効であるか否かの検証には、最終的には介入研究が必要であると考えられる。喫煙は抗 HCV 抗体陽性者に限定した分析においても、有意に高い肝がんリスクを示していたことから、禁煙が C 型肝炎ウイルス感染者の肝がん予防に有効である可能性が示唆された。

血清 SOD 活性値が高いほど肝がんリスクが高かった。肝がん組織やがん周辺の「正常」組織においては SOD 活性が低下している一方で、SOD 活性の上昇がアポトーシスを抑制し、むしろ発がん促進的に作用したのかも知れない。血清 IGF-I、IGFBP-3 レベルが肝がんリスクと負に関連したのは、肝障害による IGF-I、IGFBP-3 の産生低下も一因と考えられる。IGF-II に関しては、発がん前後の血中 IGF-II レベルの変化も含め、今後エビデンスの蓄積が必要である。sFas に関しては、肝腫瘍細胞が自らは Fas の発現を抑制する一方、周囲の肝細胞の sFas 産生を促進することで、Fas/Fas ligand 系を介するアポトーシスをまぬがれているとする仮説を支持する結果であり、Fas は肝がんリスクのマーカーとして有力である。TGF- β 1 については、肝がん患者で健常者よりも血清または尿中濃度が高いとする先行研究があるが、腫瘍の大きさと血清レベルは逆相関するとの報告もあり、発がん後に TGF- β 1 レベルが減少し、TGF- β 1 による腫瘍細胞のアポトーシスが抑制された可能性も考えられる。

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、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。

III. 佐賀地域集団における検討

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) - 佐賀地区 - のベースライン調査への参加者である。年齢が 40-69 才までの男女を対象に、生活習慣調査票、血液検査と遺伝子解析、身体計測、身体活動量、および長期間の健康状況に関する追跡情報の収集を進めている。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。情報不備者等を除外した 12007 名 (男 5030 名、女 6977 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。

C. 研究成果

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 (2.3%)、HBV キャリアは 215 名 (1.8%) であった。

男性では、肝機能検査値と有意な正の関連が見られたのは BMI、アルコール摂取で、コーヒー摂取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 とは正の関連が見られたが、AST とは負の関連が観察され、傾向が一定でなかった。女性では、BMI、アルコール摂取で肝機能値と有意な正の関連、コーヒー摂取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 とは正の関連が見られた。男性 HCV キャリア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)であった。女性 HCV キャリア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)とコーヒー飲用(負の関連)であった。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。

D. 考察

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ことが明らかとなった。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、対象者数が少ないこと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、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。

IV. 佐賀病院受診者集団における検討

B. 研究方法

症例対照研究の手法で実施した。対象者は、調査時点で年齢が 40-79 歳の佐賀県居住者に限定している。症例群は大学病院及び県立病院の入院・外来患者で 2001-04 年に確定診断を受けた初発の肝細胞癌患者 209 名である。対照群は 1) 病院対照群(2001-03 年の大学病院一般外来受診者)275 名、2) 慢性肝疾患群(2001-04 年の症例群と同病院患者で肝がんの合併のない者)381 名である。さらに、コーヒー摂取関連解析については 3) 佐賀市民住民対照群 1308 名も解析の対象とした。

自記式調査票及び面接による生活習慣調査からの喫煙、飲酒、コーヒー摂取状況等の把握及び血液試料による HBs 抗原と第 2 世代抗 HCV 抗体の測定を行い、さらにパフィーコートから DNA を抽出し、cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) G-2964A 多型(Ddel 多型)および N-acetyltransferase (NAT2) アセチル化多型(Asp718, TaqI, および BamHI 多型)、酸化的 DNA 損傷である 8-hydroxy-2-deoxyguanine (8-OHdG) の除去修復に関与するとされる 8-oxoguanine glycosylase 1 (hOGG1) の遺伝子多型(Ser326Cys)を決定した。

ロジスティック回帰モデルを用いて交絡因子を調整した、肝がん罹患に対する喫煙習慣、コーヒー摂取、及び各遺伝子型、感染症マーカーの調整オッズ比(OR)を推定した。

C. 研究成果

喫煙と肝がんの関連については、肝がん群と慢性肝疾患群との比較で、現在喫煙者に統計学的に有意なリスク上昇が見られ(OR 2.5)、特に最近(過去 5

年間)の喫煙量との間に強い関連が観察された(OR 3.6)。さらにこの関連を CYP1A2 遺伝子多型および NAT2 遺伝子多型との交互作用の点から検討した場合、現在喫煙単独では OR 1.2、CYP1A2 遺伝子多型単独(M/M+W/M 型に対する W/W 型のリスク)では OR 0.9 と上昇が見られないが、両者が加わると OR 4.5 に上昇し、最近の喫煙になればなる程交互作用が明瞭になる傾向が観察された。その他の組合せでは交互作用は明らかでなかった。

最近 1-2 年のコーヒー摂取では、どの対照群と比較しても有意な低下が見られた。10 年前のコーヒー摂取についても、住民対照群および慢性肝疾患群との比較において OR が低下する傾向にあった。

肝がんと hOGG1 遺伝子多型との関連は、検出されなかった。また、飲酒・喫煙習慣と hOGG1 遺伝子型との間に有意な交互作用も検出されなかった。前炎症性サイトカインである IL-1 β および TNF- α の遺伝子多型については、非飲酒者および現在喫煙者において IL-1 β -31C/T 多型の肝がんリスクへの関連が示唆された。

抗 HTLV-I 抗体は肝がんリスクと関連していたが、抗 HBc 抗体及び抗 *H. pylori* 抗体には関連は認められなかった。

D. 考察

CYP1A2 G-2964A 多型が喫煙との関連を強く修飾しており、肝発がんにおける喫煙の関与について生物学的蓋然性を与えるものとする。また、近年、酸化ストレスが肝発がんにおいて重要な役割を果たしているとする多くの報告がある。hOGG1 遺伝子多型と肝がんの関連については十分な生物学的蓋然性があるものと考えて検討を行ったが、本研究ではその関連性を見出せなかった。同様の研究による検証が必要である。

肝がん群と慢性肝疾患群との比較において、より

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

V. 大阪病院受診者集団における検討

B. 研究方法

前向きコホート研究手法により、肝がん及び肝疾患関連死亡に対する予測因子について検討するため、大学病院を受診した C 型慢性肝疾患患者から構成されるコホート集団を設定している。2005 年より大

学病院を受診する HCV-RNA 陽性者のうち、他の肝疾患を合併している者、既に肝がんを発生した者、インターフェロン投与中の者、その他主治医が不適当とした者を除外した上で、本研究について文書による同意を得た者を対象者として登録を開始した。生活習慣情報は自記式質問票により、臨床情報は診療記録により把握し、抗酸化物質や鉄動態などのバイオマーカー及び鉄代謝関連遺伝子多型は、提供された血液試料を用いて測定している。2005-2006年に登録された対象者約 500 名のベースライン時データを用いて、横断研究手法により、HCV-RNA 陽性者における女性ホルモン関連要因、コーヒー、緑茶、紅茶摂取、食物摂取頻度・摂取栄養素摂取栄養素と肝硬変との関連について調整オッズ比により検討した他、6 ヶ月-12 ヶ月後の ALT 値の変化に影響を及ぼす因子を検討した。

さらに、2000-2001 年に受診した C 型慢性肝疾患患者のうち登録日より 3 年以内に初めて肝がんと診断された患者 86 人を症例群、性・年齢・初診日に対応させた 253 人を対照群として、自記式質問票及び医療記録を用いて生活習慣、病歴や臨床所見、治療歴について調査している。この集団を用いて、症例対照研究手法により、肝硬変の栄養状態を改善させることが示唆されている夜食摂取と肝がんとの関連について調整オッズ比により検討した。

C. 研究成果

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

緑茶およびコーヒー高摂取でリスクの有意な低下を認めた (それぞれ、「週に 3 杯以下」に対する「週に 4 杯以上」の OR=0.33。「ほとんど飲まない」に対する「1 日に 1 杯以上」の OR=0.43)。紅茶の高頻度摂取も肝硬変に対するリスクを低下させる傾向があり、境界域の有意差を示した (P trend=0.094)。コーヒー飲料別に検討した結果、ドリップコーヒー摂取では、OR の有意な低下を認めた («ほとんど飲まない」に対する「1 日に 1 杯以上」の OR=0.38)。しかし、インスタントコーヒーやカフェイン抜きコーヒーでは関連を認めなかった。

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

夜食摂取による肝がんリスクの有意なオッズ比の低下を認めた (オッズ比 0.08, Trend P=0.032)。この関連は、栄養不良 (albumin level < 4.0g/dl) を呈した患者の方が顕著であった。

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 人のうち、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, 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 が有意に低下した (OR=0.18)、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が、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)、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)。

D. 考察

肝硬変要因の検討では、性差と女性ホルモンとの肝硬変との関連について検討したが、エストロゲン優位の状態が自然な状態で長期間続くことが、肝硬変に予防的であるとの示唆を支持する。ただし、肝がんを結果指標として関連要因を検討した過去の研究では、エストロゲンがリスク要因であるとの報告もあり、肝硬変と肝がんに対するエストロゲン機序の違いを示唆するのかもしれない。肝硬変と飲酒、緑茶摂取、紅茶摂取、コーヒー摂取とは負の関連を認めた。カフェイン含有飲料である緑茶、紅茶、コーヒーで同様な傾向を認めたことから、カフェインが肝硬変と関連している可能性が考えられる。C 型慢性肝炎患者における食習慣と肝硬変の関連は未だ明らかではない。本研究でみられたショ糖摂取および炭水化物摂取と肝硬変の関連については、ショ糖は果糖を含んでいることを考慮すると、果物由来の炭水化物摂取により肝硬変リスクが上昇するという過去の報告と矛盾しないが、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。水分摂取と肝硬変の関連については、肝疾患の進行に伴い腹水が出現することにより水分摂取を制限していることも考えられ、腹水の影響を考慮した解析を行っていく必要がある。

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。一方、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。解析対象者が少ないことによる検出力不足の可能性が否定できない。

VI. 記述疫学的検討

B. 研究方法

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。

C. 研究成果

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年頃からは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。

D. 考察

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。大阪府でみ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。この出生コホート効果は今後も確実に持続するため、日本のC型肝がん罹患数は、引き続き減少傾向をたどる。以上のことから肝炎治療を含めたHCV 感染者に対する肝がん予防のための介入に大きな公衆衛生的インパクトを生み出せる時間は残り少なくなっており、無自覚HCV 持続感染者のスクリーニングによる発見と適切な治療介入の強化、および発がん予防のための介入研究の推進が急務である。

VII. コーヒー摂取による予防介入研究

B. 研究進捗

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にした。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。

E. 結論

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た。

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

JACC Study における検討から、抗 HCV 抗体陽性者において、現在喫煙とは肝がんリスクと正に関連、コーヒー摂取は肝がんリスクと負に関連していた。また、血清 SOD 活性値および sFas 濃度と肝がんリスクとの間に正の関連が認められ、血清 IGF-I、IGF-II、IGFBP-3、TGF- β 1 レベルと肝がんリスクとの間には負の関連がみられた。さらに、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。

佐賀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。

佐賀病院受診者集団における検討では、最近 1-2 年でも 10 年前でもコーヒー摂取と肝がんとの負の関

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

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

地域がん登録資料等を用いた肝がん年次推移の記述疫学的検討により、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った。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。治療を含めた HCV 感染者に対する肝がん予防介入に大きな公衆衛生的インパクトを生み出せる時間は少なくなっており、無自覚の HCV 持続感染者のスクリーニングによる発見と適切な治療介入の強化、および発癌予防のための介入研究の推進が急務であることが示唆された。

コーヒー摂取による予防介入研究については、日本国内で研究を実施することと 2009 年 1 月からエン

トリーを開始した。

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. Khan M, Mori M, Fujino Y, Shibata A, Sakauchi F, Washio M, Tamakoshi A for the Japan Collaborative Cohort Study Group (Wakai K et al.). Site-specific cancer risk due to diabetes mellitus history: evidence from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7: 253-259.
6. Wakai K, Kurozawa Y, Shibata A, Fujita Y, Kotani K, Ogimoto I, Naito M, Nishio K, Suzuki H, Yoshimura T, Tamakoshi A for the JACC Study Group. Liver cancer risk, coffee and hepatitis C virus infection: a nested case-control study in Japan. *Br J Cancer* 2007; 97: 426-428.
7. Sasaki Y, Yamada T, Tanaka H, Ohigashi H, Eguchi H, Yano M, Ishikawa O, Imaoka S. Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 244. 771-80, 2006.
8. Tanaka H, Uera F, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A. Distinctive change in male liver cancer incidence rate between the 1970s and 1990s in Japan: comparison with Japanese-Americans and US whites. *Jpn J Clin Oncol*. 37:193-6. 2007.
9. Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, Hijioaka 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.
10. Sakamoto T, Tanaka K, et al. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *J Epidemiol* 2006; 16: 233-9.
11. Tanaka K, et al. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci* 2007; 98: 214-8.

12. 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.
13. 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
14. 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
15. Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, Takeda T, Kawada N, Seki S, Nishiguchi S, Shiomi S, Hirota Y. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. *Hepatology Research* 2006; 36: 201-208.
16. Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Takeda T, Tamori A, Sakaguchi H, Seki S, Kawada N, Nishiguchi S, Shiomi S, Hirota Y. Does late evening meal reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C? *Hepatol Res.* 2008; 38: 860-8.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当せず

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> , et al.	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> , et al.	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> , et al.	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> , et al.	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	
Khan M, et al., for the Japan Collaborative Cohort Study Group (<u>Wakai K</u> , et al.)	Site-specific cancer risk due to diabetes mellitus history: evidence from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study.	Asian Pac J Cancer Prev	7	253-259	2006
<u>Wakai K</u> , et al.	Liver cancer risk, coffee and hepatitis C virus infection: a nested case-control study in Japan.	Br J Cancer	97	426-428	2007
Sasaki Y, <u>Tanaka H</u> , et al.	Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma.	Ann Surg	244	771-80	2006
<u>Tanaka H</u> , et al.	Distinctive change in male liver cancer incidence rate between the 1970s and 1990s in Japan: comparison with Japanese-Americans and US whites.	Jpn J Clin Oncol	37	193-6	2007
<u>Tanaka H</u> , et al.	Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003.	Ann Intern Med	148	820-6	2008
Sakamoto T, <u>Tanaka K</u> , et al	<i>hOGG1</i> Ser326Cys polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese.	J Epidemiol	16	233-239	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka K, et al.	Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan.	Cancer Sci	98	214-218	2007
Tanaka K, Wakai K, Inoue M, 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	38	816-838	2008
Hara M, Tanaka K, et al.	Case-control study on cigarette smoking and the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese.	Cancer Sci	99	93-97	2008
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	271	98-104	2008
Ohfuji S, Hirota Y, et al.	Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-vontrol study.	Hepatol Res	36	201-208	2006
Ohfuji S, Hirota Y, et al.	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.