

現在喫煙者、または過去喫煙者で禁煙後1年未満の者)

- ③医療従事者から禁煙のアドバイスを受けた者の割合(分母: 現在喫煙者、または過去喫煙者で禁煙後1年未満の者で、かつ1年以内に医師や保健医療関係者にかかった者)
- ④補助なしで禁煙を試みる者の割合(分母: 過去1年以内に禁煙を試みた者)

(倫理面への配慮) 本研究では公表されたデータのみを使用しているため、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

表1に結果を示す。両国の比較により、以下の特徴が明らかになった。

- ・禁煙しようと思っている者の割合は日中とも低い(10%台)。
- ・禁煙試行率は、特に日本男性で低い(26%)。
- ・医療従事者から禁煙アドバイスを受けた者の割合は、両国とも男性が女性より多く、日本男性で高い(47%)。
- ・補助なしで禁煙を試みる者の割合は中国で顕著に高い(男性91.8%、女性91.1%)。

日本では中国より、補助なしで禁煙を試みる者の割合が低い値だが(男性39.5%、女性48.5%)、ニコチン代替療法の利用割合は20%程度にとどまる。

D. 考察

喫煙者の禁煙行動について日中両国の現状を比較した結果、日中両国とも禁煙への積極性や試行率が低く、適切な禁煙サポートの利用が不十分であることが明らかとなった。

米国の調査データ(2003年)では、禁煙試行率が男性35.4%、女性37.9%であった(5)。この値は1日以上続く禁煙をした者の割合であり、本研究で示した値は禁煙期間を限定しない禁煙試行率であり、それでも日本男性は26%にとどまった。この値は同じ定義の

中国の値と比べても10ポイント近く低く、日本の男性の禁煙試行率が低いこと(6)が改めて確認された。

中国では男女とも禁煙試行者の90%以上が補助なしで禁煙試行を行っており、医療従事者から禁煙アドバイスを受ける者の割合も日本より低い。医療機関での禁煙推奨や禁煙治療薬の利用補助など、禁煙サポートの環境整備が必要である。日本では補助なしで禁煙を試みる者は半数以下であったが、ニコチン代替療法の利用割合は20%程度にとどまっていた。禁煙アクセスパネルを用いた先行研究でもニコチン代替療法の利用割合は15%に満たなかった(6)。日本では、2006年以降ニコチン代替療法が一定の条件で保険適用されるようになったが、その後も利用者は著明な増加を示していない(7)。2010年のたばこ価格値上げによっても、一時的な禁煙治療薬の売り上げ増加は見られたが、値上げ後に元の水準に戻る傾向が見られている(8)。日本では禁煙治療の利用環境は比較的整備されているため、継続的な値上げや受動喫煙防止の法制化など、喫煙者に禁煙試行を促す対策により、潜在的な禁煙治療利用者を増加させる必要がある(9)。

E. 結論

喫煙者の禁煙行動について日中両国の現状を比較した結果、日中両国とも禁煙への積極性や試行率が低く、適切な禁煙サポートの利用が不十分であることが明らかとなった。現在喫煙者に対する禁煙の推奨と、適切な禁煙サポートの普及が必要であることが示唆された。

引用文献

- 1) Katanoda K, Saika K, Yamamoto S, Tanaka S, Oshima A, Nakamura M, Sato H, Tajima K, Suzuki T, Tamakoshi A, Tsugane S, Sobue T. Projected cancer mortality among Japanese males under different smoking prevalence scenarios - evidence for tobacco control goal setting. *Jpn J Clin Oncol*: (in press)

- 2) Avila-Tang E, Apelberg BJ, Yamaguchi N, Katanoda K, Sobue T, Samet JM. Modelling the health benefits of smoking cessation in Japan. *Tob Control*, 18: 10-7, 2009
- 3) 尾崎米厚, 「わが国の成人の喫煙行動及び受動喫煙曝露の実態に関する全国調査」総括・分担研究報告書, 厚生労働省科学研究補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業. 2011.
- 4) *Global Adult Tobacco Survey (GATS) Fact Sheet China: 2010*. 2010, U.S. Centers for Disease Control and Prevention.
- 5) *National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention Co-sponsored Tobacco Use Special Cessation Supplement to the Current Population Survey (2003)*. 2006 [Accessed 2010 Dec. 1];

<http://riskfactor.cancer.gov/studies/tus-cps/results/data03/table1.html>.

- 6) Hagimoto A, Nakamura M, Morita T, Masui S, Oshima A. Smoking cessation patterns and predictors of quitting smoking among the Japanese general population: a 1-year follow-up study. *Addiction*, 105: 164-73, 2010
- 7) 平成 21 年社会医療診療行為別調査. 2010 [Accessed Feb. 18, 2011]; <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001029602>.
- 8) 望月友美子, 「たばこ対策への戦略基盤の構築と政策提言・実施・評価メカニズムに関する研究」平成 22 年度報告書, 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費. 2011.
- 9) 片野田耕太, 禁煙治療薬普及啓発キャンペーン等に関するヒアリング調査報告書. 2010.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
(なし)
2. 学会発表
(なし)
3. 書籍
(なし)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: (なし)
2. 実用新案登録: (なし)
3. その他: (なし)

表1. 日本および中国における禁煙行動の比較

	China		Japan		Definition and notes
	Male	Female	Male	Female	
Planing or thinking about quitting within 1 year	16.1%	16.0%	10.7%	11.8%	Percentage of current smokers who are planning to quit or thinking about quitting
Quit attempt rate	35.9%	46.4%	26.3%	39.3%	Percentage of smokers who tried to quit during the past 12 months*.
Advise to quit from health professionals	34.5%	23.1%	47.2%	26.7%	Percentage of smokers who visited a doctor or health care provider during the past 12 months and were advised to quit smoking tobacco*.
Quit attempt without assistance	91.8%	91.1%	39.5%	48.5%	Percentage of smokers who made a quit attempt during the past 12 months who used pharmacotherapy, counseling/advise, or other cessation methods during their last quit
Use of nicotine replacement therapy	-	-	21.6%	23.3%	Percentage of smokers who made a quit attempt during the past 12 months who used nicotine repalcement therapy during their last quit attempt*.
Available pharmacotherapy					

* The definition of smokers was "current smokers and those who quit in past 12 months".

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
分担研究報告書

日中間におけるがん予防対策に関連する研究連携に関する研究

研究分担者 林 櫻松 愛知医科大学医学部公衆衛生学 准教授

研究要旨

既存文献により胃がんのリスク要因について日中間で比較を行った。日中両国の研究から、*H.pylori* が胃がんの原因であることは、ほぼ確立されている。*H.pylori* 感染率は、日本ではコホート効果による感染率の低下が観察されているが、中国でも経済発展による社会基盤の整備が進むにつれ、同様な現象が起きると思われる。疫学研究の分野における日中連携のテーマを模索するために、食道がんと胃がんの好発地域である中国河南省林州市(旧林県)と河北省磁県を視察した。食道がんのリスク要因については、**high risk** 地域で喫煙と飲酒がメジャーなリスク要因ではないため、新たな疫学研究手法や **multidisciplinary approach** による検討が重要と考えられる。食事との関連で、特に野菜摂取を中心に新たな仮説を設定し、研究計画を具体化していく予定である。最近ではゲノムワイド関連解析(GWAS)から食道がんリスクと関連する新しい遺伝子多型(SNP)が日中両国から報告されたが、同定された SNP の生物学的機能、SNP と環境要因との交互作用などについて日中連携でさらに調査することが重要と考えられる。

研究協力者

菊地正悟 愛知医科大学医学部公衆衛生学 教授

上田純子 愛知医科大学医学部公衆衛生学 助教

喬友林 中国医学科学院肿瘤医院腫瘤研究所 流行病学研究室 主任

A. 研究目的

胃がんのリスク要因について日中間で比較を行い、食道がんと胃がんの好発地域である中国河南省林州市(旧林県)と河北省磁県を視察し、疫学研究の分野における日中連携のテーマを具体化することを目的とする。

B. 研究方法

胃がんのリスク要因に関する日中比較を行うために、国際学術雑誌に掲載されている食道がんや胃がんに関する日中両国の疫学研究、臨床研究、**translational research** のほか、中国国内の雑誌に発表されている中国語文献を用いた。

2010年9月に中国医学科学院肿瘤医院腫瘤研究所流行病学研究室研究者の案内で河南省林州市と河北省磁県にある研究フィールドを視察した。また、現地での合同発表会や中国側のがん疫学研究との交流を通じて得た情報を分析した。

(倫理面での配慮)

既に公開されている文献をもとに考察するので、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. 胃がんリスク要因に関する日中両国の比較

1) 記述疫学

日本と中国は、胃がんの罹患率・死亡率が高率の地域として知られている。中国の華北地区は、世界でも有名な食道がんの好発地域である。Globscan によれば、2008 年に日本における胃がんの推計罹患数は 102,040 人、死亡数は 50,156 人であり、罹患数では第 1 位、死亡数では肺がんに次いで第 2 位であった。一方、中国では 2008 年 1 年間の胃がんの推計罹患数は 464,439 人、死亡数は 352,315 人であった。世界人口で調整した年齢調整罹患率(人口 10 万人あたり)を比較すると、日本は 31.1、中国は 29.9 と両国の間に大差が見られない。しかし、日本と比較して地域によって罹患率に大きな差があることが中国の特徴である。IARC「5 大陸におけるがん罹患」第 7 巻によると、1993-1997 年に東南沿海部の Changle は胃がんの罹患率(人口 10 万人あたり)が 145 で、北京より 7 倍も高い。都市部と農村部の地域格差が依然大きく、高率地域は Gansu、河南、河北、山西、Shanxi などといった経済的に豊かでない地域である。人口増加や高齢者増加により、胃がんの罹患数はさらに増加しつづけると考えられる。

2) 胃癌のリスク要因：*H.pylori*、喫煙、塩分・高塩食品について

日中両国とも成人では *H.pylori* の陽性率が高い。日本では北海道に住む一般住民を対象とした調査で、1950 年前生まれの成人においては感染率が 70%から 80%程度であり、1950 年以降に生まれた者

においては感染率が年 1%上昇するとの結果であった。近年、若年層における *H.pylori* 感染率の低下が顕著であり、大学生の感染率は 14.7%と低かった。中国では、2003 年に発表された meta-analysis によれば、成人の *H.pylori* 感染率は 53%であった。2003 年以降に行われた多くの調査では感染率は 40%から 80%程度であった。

これまでの日中両国を含んだ多くの研究から、*H.pylori* が胃癌の原因であることは、ほぼ確立されている。日本で実施された前向き研究は 4 件あり、いずれも *H.pylori* 感染と胃がんリスク上昇との関連を認めている。一方、中国では主に症例対照研究からの報告が多く、症例対照研究 11 件を含んだ meta-analysis の結果によると、*H.pylori* 非感染者に対する *H.pylori* 感染者の胃がん罹患オッズ比は 3.0 と推定されている。

喫煙と胃癌リスクの関連については、最近の日本でのコホート研究はリスクの上昇を認めたものが多い。非喫煙者に対する現在喫煙者のリスクは男性で 1.8 倍、女性で 1.2 倍である。一方、中国では喫煙が胃がんリスクと関連しないとする研究もあれば、リスク上昇と関連するとの研究もあり、一定の見解には達していない。

塩分・高塩食品の摂取と胃がんリスクについては、日本では動物実験や疫学研究の結果から、塩分・高塩食品の過剰摂取が胃癌リスクを高めることが明確に示されている。中国でも、塩分・高塩食品は胃がんリスクを高めるとする疫学研究が多い。

2. 研究フィールドの視察

1) 食道がんの好発地域である林州市と磁県は、経済発展、生活水準の向上のため、過去 30 年間に罹患率・死亡率ともに低下しつづけてきた。しかし、著しい低下が観察されていた上海や北京の大都会と比較した場合、依然高率で推移している。

2) 食道がん、胃がんのリスク要因を解明するために、林州市と磁県で多くの疫学研究が実施されてきたが、食道がんリスクと有意に関連する要因は、家族歴と栄養不足のみであった。日本や欧米で食道がんの強いリスク要因として確立された喫煙と飲酒は、いずれも有意な正の関連が認められなかった。

3) Yaocun は、林州市の中で特に食道がんの罹患率が高いと知られているため、現地住民の家を視察し、生活環境やライフスタイルなどについて調査を行った。家の玄関に石炭が積まれており、冬に石炭を燃やし部屋を暖めることが印象的であった。また、地元住民は自分で作った野菜を食べるという習慣がある。

4) 林州市と磁県は、30年前からがん登録システムを開始し、努力と改善を重ねた結果、がん登録精度が向上した。特に磁県からの食道がん罹患・死亡データ(1993年-1997年)は、IARC「5大陸におけるがん罹患」第7巻に収録されるほどで、がん登録精度の高さを伺える。

3. 実施可能な研究連携について

胃がんリスク要因に関する日中比較検討に加え、胃がん、食道がんの高率地域の視察から、実施可能な研究連携テーマを中国側の研究者と討議した。林州市、磁県における胃がん、食道がんの新たなリスク要因を明らかにすることを共同研究の目的とする。具体的な検討課題として、1) 食道がん、胃がん患者の腫瘍部位、病理組織所見などの日中比較、2) Yaocun における冬季 PAH 濃度の測定、3) 地元住民を対象に FFQ や食事記録法による詳細な食事調査や野菜中の硝酸塩濃度の測定、が挙げられる。

D. 考察

胃がんのリスク要因に関する日中比較の結果、1) 胃がんの罹患数が多いこと、2) 50歳以上の世代で

は依然と *H.pylori* 陽性率が高いこと、3) *H.pylori* 感染が有意に胃がんリスクと関連すること、4) *H.pylori* 感染以外、喫煙や塩分・高塩食品の摂取も重要なリスク要因であること、5) 除菌により胃がんリスクを低下させることが両国の臨床試験で示されたことが、共通点として挙げられる。

H.pylori 感染率については、日本ではコホート効果による感染率の低下が観察されているが、中国でも経済発展による社会基盤の整備が進むにつれ、同様な現象が起きることが予想される。実際に、経済的に豊かな広州での研究で、性年齢調整した *H.pylori* 陽性率は1993年63%、2005年41%と有意に減少していた。

日本では食道がんの罹患率が低く、扁平上皮がんが90%以上と圧倒的に多いのに対し、中国の特定の地域(河北省と河南省)では食道がんの罹患率が非常に高く、腺がんが占める割合が増えている。食道がんのリスク要因については、中国の high risk 地域で喫煙と飲酒がメジャーなリスク要因ではないため、新たな疫学研究手法や multidisciplinary approach によるリスク要因の同定が重要と考えられる。

最近、日中ともゲノムワイド関連解析(GWAS)から食道がんリスクと関連する新しい遺伝子多型(SNP)が報告されたが、同定された SNP の生物学的機能、SNP と環境要因との交互作用などについてさらに詳しく調査する必要がある。

E. 結論

胃がんや食道がんの高率地域において、新たな疫学研究手法や multidisciplinary approach によるリスク要因の同定が重要である。発生要因の中で特に野菜摂取との関連に注目し、検討可能な仮説を設定した。今後中国側の研究者と連携し、研究計画を具体化する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Tamakoshi A, Lin Y, et al. Impact of smoking and other lifestyle factors on life expectancy among Japanese: findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. J Epidemiol 2010;20:370-6.
2. Lin Y, et al. An overview of genetic polymorphisms and pancreatic cancer risk in molecular epidemiologic studies. J Epidemiol 2011;21:2-12.
3. Tamakoshi A, Lin Y, et al. Relationship of sFas with metabolic risk factors and their clusters. Eur J Clin Invest 2010;40:527-33.
4. Yorozuya K, Lin Y, et al. Evaluation of Oncotype DX Recurrence Score as a prognostic factor in Japanese women with estrogen receptor-positive, node-negative primary Stage I or IIA breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2010;136:939-44.
5. Tamakoshi A, Lin Y, et al. BMI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study. Obesity 2010;18:362-9.

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(第3次対がん総合戦略研究事業)分担研究報告書

日中における肝炎ウイルス感染と原発性肝癌罹患リスクに関する研究 分析的疫学研究の検討

研究分担者 田中政宏 大阪府立成人病センター がん予防情報センター 課長

研究要旨

日本・中国は、世界的にみても原発性肝癌の罹患・死亡の高い地域である。両地域における肝細胞癌、肝内胆管癌のリスク要因としてのB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)感染につき、過去の分析的疫学研究結果を検討した。

肝細胞癌について:日本における研究として症例対照研究4編、コホート研究2編、中国における研究として症例対照研究3編、コホート研究1編を検討した。HBV感染の相対危険を検討した研究全体で統合すると中国で日本より有意に大きかったが、community-basedの研究に限定すると両国で有意の差はなかった。また、日本および中国におけるHBVについての今回の統合相対危険を、過去に報告された中国における2編のメタ解析研究の統合相対危険と比較した場合、その結果に有意の差はなかった。HCV感染について今回検討した日本の研究の統合相対危険は、上記の中国におけるメタ解析研究結果と有意の差はなかった。

肝内胆管癌について:日中以外の地域も含めて、症例対照研究9編、コホート研究2編を検討した。全研究の統合相対危険は、HBVについて3.36(95%信頼区間:1.94-5.82)、HCVについては3.56(95%信頼区間:2.11-6.01)であり、症例対照研究に限定した統合相対危険についても全研究の統合結果とほぼ同程度であった。HBV感染におけるSubgroup解析結果では、上海、北京、桃園の3中華圏の統合相対危険は7.35とその他の地域の統合相対危険(2.17)に比較して有意に高値になっていた。HCV感染についても地域差がみられ、東アジア地域(2.33)におけるよりも米国・イタリア(4.93)で統合相対危険は高い傾向がみられたが有意差は見られなかった。

A. 研究目的

日本・中国は、世界的にみても原発性肝癌の罹患・死亡の高い地域である。両地域における同癌のリスク要因としてのB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)感染につき、過去の分析的疫学研究結果を用いて以下のように検討した。

研究1

日本・中国は肝細胞癌(HCC)の罹患・死亡が高い

地域であり、その原因は両国においてHBVのキャリア割合が世界的に見ても高いことがある、また日本における罹患・死亡の高さは1920年代生まれの世代におけるHCVのキャリア割合が高かったことも一因である。しかしながら、肝炎ウイルスキャリアの発がんに関しては、1)ウイルス側要因(Genotype、遺伝子の部分的変異)、2)ホスト側の生物学的要因(ウイルスへの生物学的反応)、3)それ以外の発がんの環境因子の有無が関与しており、キャリアにおいてもその

発癌リスクは日中で異なる可能性がある。日中における HBV、HCV キャリアの HCC 発症リスクについて、近年の分析疫学研究を用いて比較検討した。

研究2

肝内胆管癌は原発性肝がんの 5-10%程度を占めると推定されており、世界的にも肝癌罹患率の高い日本・中国を中心とする東アジアにおいてその罹患率はより高い可能性がある。日本、米国、イギリス、フランス、オーストラリアにおける胆管癌の罹患率報告によると、肝外胆管癌の罹患は近年減少傾向にあるものの、肝内胆管癌の罹患は増加傾向にあるとされている(Khan et al., Lancet 2005)。肝内胆管癌と肝外胆管癌は、その疫学的、分子生物学的、そして臨床特性が異なるとされているが(Konstantionos et al. Gastroenterology 2005, Blechacz et al. Hepatology 2008)、近年における罹患の経時的変化の違いもこれを間接的に支持するものと考えられる。

肝内胆管がんの原因として確立されたものとしては、肝内結石、肝吸虫感染、原発性硬化性胆管炎、胆管枝の奇形、化学物質への暴露などがあるが、肝内胆管癌症例の多くはこれらのリスク要因を持たない。同疾患は治療予後が非常に悪く、その疾病負担を減少させるためにはまず一次予防が必要であり、そのためには未知のリスク要因の解明が必要である。その可能性のあるリスク要因の一つとして HCV、HBV 感染を指摘する報告が、疫学研究および分子生物学的研究ともに近年増加している。もしも、HCV が肝内胆管癌のリスク要因である場合は、欧米・日本における近年の肝内胆管がんの罹患報告増加の原因の一つには、HCV 感染者からの発症の増加の可能性も考えられる。本研究では、肝内胆管癌罹患のリスク要因としての肝炎ウイルス感染に関する疫学研究をメタ解析し、そのリスクを定量的に検討する。

B. 研究方法

研究1

研究の検索: 1990年から2009年までに英語で出版された研究報告を、1) hepatitis B or Hepatitis C、かつ2) hepatocellular carcinoma or liver cancer、かつ3) Japan or China の key word で、Medline において検索した。

研究の選定基準: 上記で検索された研究の要約をもとに下記の条件を満たすと思われるものを同定し、該当する報告の本文を参考にして選定した。1) 「HCC 罹患・死亡リスクについての、人を単位とした分析疫学研究」(臨床研究またはウイルス学的研究の症例を用いた副次的研究と思われる報告は除外した)、2) 肝がんの環境要因としてほぼ確立されている、喫煙・アルコール摂取も考慮して HBV、HCV 感染の相対危険を推計したもの、3) 方法論が明確に詳述されているもの(調査施設/地域、症例またはコホートの選定・確認の方法、調査期間、ウイルス感染の検査方法、統計手法等について詳細な記述のあるもの)。ただし、HBV、HCV の HCC 罹患リスクを検討する目的のメタ解析研究については、上記1)2)の条件の有無にかかわらず、メタ解析の方法論が明確に記述されているものについては採択した。同一著者または研究グループによる、同じ症例またはオーバーラップした症例を用いた研究が複数発表されている場合については、より近年の報告またはより症例の多い報告を選定した。

統計的手法: 相対危険を統合する際には以下のように行った。症例対照研究においては提示されたオッズ比を、コホート研究においては提示された罹患率比またはハザード比を用いて、相対危険として統合した。異なる報告における同質性の検定についてはカイ二乗検定を用い(有意水準 0.05)、統合相対危険の計算においては、同質性検定が棄却されなかった場合は fixed effect model を用い、棄却された場

合は random effect model (DerSimonian-Laird method)を用いた。(なお、上記の検索方法は厳密な systematic review ではないためにその結果の解釈には留意が必要である。)

研究2

研究の検索: 1990年から2010年までに英語で出版された研究報告を、1) hepatitis B or Hepatitis C、かつ 2) cholangiocarcinoma の key words を用いて、Medline において検索した。

研究の選定基準: 上記で抽出された報告のうち、「肝内胆管癌の罹患リスクについて検討した症例対照研究またはコホート研究」かつ「HBV and/or HCV についてその相対危険を推計した報告」を選定した。また、選定された論文中の引用文献からも該当する文献がないかを検索した。日本・中国からの報告数が限定的であったために、他の地域の報告も選定対象に含めることとした。

統計的手法: 症例対照研究においては提示されたオッズ比を、コホート研究においては提示された罹患率比またはハザード比を用いて、相対危険として統合した。異なる報告における同質性の検定についてはカイ二乗検定を用い(有意水準 0.05)、統合相対危険の計算においては、同質性検定が棄却されなかった場合は fixed effect model を用い、棄却された場合は random effect model (DerSimonian-Laird method)を用いた。相対危険の統合においては、研究デザイン、調整因子、調査地域の違いにもとづいた採用された報告を分類した上で、Subgroup 解析を行った。公開バイアスの有無の評価には、Eggers' test を用いた。

倫理面での配慮: 公開研究結果使用のため特に必要なし。

C. 研究結果

研究1

選定文献: 日本における研究としては、症例対照研究が4編、コホート研究2編が選定された。これらの研究の要約を表1に示す。エンドポイントはいずれもHCC罹患であった。メタ解析研究としては1編(Tanaka K et al. Cancer Causes Control 1995)あったが、これは症例対照研究として選定された研究2研究を含む pooled analyses であった。中国における研究としては、症例対照研究が3編、コホート研究が1編選定された。これらの研究の要約を表2に示す。エンドポイントとしては、コホート研究の1編がHCC死亡を用いていたが、それ以外は罹患であった(これについては、HCCは予後が極めて悪いため死亡=罹患と考えられる)。メタ解析研究は2件あったが(Shi et al. BJC 200, Luo et al. WJG 2005)、後者では引用文献が明記されていないなど方法論について留意が必要と思われた。また中国・日本以外に他の国も含む研究を対象とした報告も1編確認された(Donato et al. Int J Cancer 1998)。

日本の報告である6編の研究は対象集団とデザインが異なっており、2編が community-based の症例対照研究、1編が hospital-based の症例対照研究、1編が被爆者を対象とするコホート研究における nested 症例対照研究、1編が慢性肝疾患をもつ患者についての hospital-based のコホート研究、1編が community-based のコホート研究となっていた。ウイルス感染の相対危険を比較すると、両ウイルスともに点推定では研究による変動が認められたが、いずれの報告も信頼区間にも大きな幅がありオーバーラップしているものが多かった。ただし被爆者を対象とする研究では、個々のウイルスについての相対危険が他の研究より高い傾向にあり、全研究で見た場合の同質性検定結果はHBVについて $p=0.06$ 、HCVについて $p<0.0001$ と異質性が示唆された。ここでHBV

について被爆者を対象とする研究以外(5編)についての統合相対危険は 9.5(95%相対危険:6.0-15.0、同質性検定 $p=0.39$)であり、さらに community-based の研究(3編)に限定した HBV の統合相対危険は 9.3(95%相対危険:4.8-18.2、同質性検定 $p=0.24$)であった。HCV については、ウイルス学的検査(抗体または RNA 検査)をおこなっている報告は 4編のみであり、互いに研究対象とデザインが異なり比較は難しいが、被爆者を対象とする研究以外(3編)についての統合相対危険は 6.8(95%信頼区間:2.9-16.0)となっていた(同質性検定 $p=0.16$)。

中国における 4編の研究では、shanghai, Qidong, Haimen といった従来からがん登録またはコホート研究を行っている地域における、肝がんとアフラトキシンの関係を検証する研究が主であった。こちらにおいても、日本と同様に研究の対象集団とデザインは研究によって異なっており、community-based の症例対照研究、hospital-based の症例対照研究、community-based のコホート研究における nested 症例対照研究、community-based のコホート研究がそれぞれ 1編づつとなっていた。HBV についての全研究の統合相対危険は 19.1(95%CI:16.2-22.6)であり(同質性検定: $p=0.22$)、community-based の研究 3編についての統合相対危険もほぼ同様 18.9(95%CI:16.0-22.4)(同質性検定: $p=0.16$)であった。HCV の相対危険について今回の選定基準に適合した報告は 1編のみであった(相対危険 3.06;95%CI:0.46-20.24)。

中国(Shiet al.)及び世界の研究(Donato et al.)をメタ解析した報告によると、HBV および HCV の重感染による HCC 罹患についての相対危険は個々のウイルスの感染の合計よりも大きく、synergism が見られるとしている。しかしながら、今回選定した中国の報告

で重感染の効果を評価した報告においては相加的な効果しか認められず、また日本の報告 2編においてもその効果は認められなかった。

中国における研究については HCC 罹患におけるアフラトキシンの相対危険を評価した論文も検討した。HCC とアフラトキシ素摂取(トウモロコシ摂取、ピーナッツ摂取などの代理指標を含む)の相関に関する研究は ecological study が複数あるが、ウイルスキャリア状態を考慮してその相対危険を定量した報告は限定されていた。アフラトキシンの統合相対危険は 2.7(95%CI:0.8-8.6)で、研究により変動が見られた(同質性検定 $p=0.002$)。

研究 2

選定文献:HBV については症例対照研究 12編、コホート研究 2編、HCV については症例対照研究 8編、コホート研究 2編を同定した。そのうち HBV についての 2報告、HCV についての 1報告に相当する、コンケン(タイ)(Parkin et al., Int J Cancer 1991)およびプサン(Shin et al. Int J Epidemiol 1996)からの報告においては、肝内胆管癌と肝外胆管癌の区別をしていなかったために除外した。また、米国 SEER の参加地域からの症例対照研究 2編(Shaib et al. Gastroenterol 2005, Welzel et. al. Clin Gastroentol Hepatol 2007)、および上海第二軍医学校からの症例対照研究 2編(Zhou Hepatitis B et al. Eur J Cancer 2010, World J Gastroentol 2008)は、それぞれ多くの症例が重複していると考えられたためにいずれも前者のみを採択した。結果的に選定された文献は、HBV については症例対照研究が 9編、コホート研究 2編、HCV については症例対照研究が 7編、コホート研究が 2編であった。選定された個々の文献について、著者、発表年度、研究地域、研究デザイン、肝内胆管癌症例数、対照数またはコホート規模、研究

対象集団の特性、調整因子(肝内結石、肝硬変(LC)、ALTでの調整の有無を追記)、そして肝内胆管癌罹患についてのウイルス感染の相対危険を、まとめて表3、4に示した。なお、ウイルス感染の診断については、いずれの報告においてもHBs抗原(キャリア状態)およびHCV抗体が用いられていた。

全研究の統合相対危険およびSubgroup解析:結果を表5に示した。全研究の統合相対危険は、HBVについて3.36(95%信頼区間:1.94-5.82)、HCVについては3.56(95%信頼区間:2.11-6.01)であった(同質性検定はいずれも $p < 0.0001$)。公開バイアスの存在はいずれも確認されなかった($P=0.5, 0.3$)。また、症例対照研究に限定した統合相対危険は、HBV、HCVともに全研究の統合結果とほぼ同程度であった(同質性検定はいずれも $p < 0.0001$)。Subgroup解析については、肝硬変の有無で調整すると両ウイルスともに統合相対危険は上昇していた。HBV感染におけるSubgroup解析については、上海、北京、台湾の桃園(taoyuan)の3地域の統合相対危険は7.35(同質性検定 $p=0.21$)とその他の地域の統合相対危険(2.17)に比較して有意に高値になっていた。HCV感染におけるSubgroup解析についても地域差がみられ、東アジア地域(2.33)におけるよりも米国・イタリア(4.93)で統合相対危険は高い傾向がみられたが有意差は見られなかった。

D. 考察:

研究1

HBV感染について今回選定された研究全体を統合すると、中国におけるそれが日本のそれより有意に大きかったものの、community-basedの研究に限定した場合の統合相対危険は両国で有意の差はなかった。また、日本および中国におけるHBVについての今回の統合相対危険を、過去に報告された中国に

おける2編のメタ解析研究(Shi et al. 2005, Lou et al. 2005)の統合相対危険と比較した場合、その結果に有意の差はなかった。また、HCV感染について今回選定された日本の研究の統合相対危険は、過去に報告された中国における2編のメタ解析研究結果と有意の差はなかった。以上のことは、日中におけるHBV、HCV感染についてのHCC罹患の相対危険には少なくとも大きな違いが認められないことを示唆する。ただし、日中間そして各国内でも地域によって分布に違いのあるHBVのGenotypeについては、今回選定した研究で考慮した研究はなかった。この点は今後の課題である。

日本における研究については、被爆者を対象とする研究においてHCVの相対危険が他の研究とは異なる可能性が示唆された。このことは、被爆量とHCV感染にsynergistic effectがあるとの報告(Sharp et al. Int J Cancer 2003)からも支持される。また、アフラトキシンは非常に強力なHCCの発生要因とされているが、今回検討した研究結果に限定すると、その相対危険は肝炎ウイルスのそれを上回るものではなかった。しかしながら、アフラトキシン暴露と肝炎ウイルス感染についても相乗効果があるとの報告が複数あり、そのHCCとの関係の評価については今後の研究が必要である。

HCVについては、日本では1992年からHCVによる慢性肝炎にはインターフェロン治療が保険適応になっており、HCC罹患についてのHCV感染の日中比較は今後難しくなると考えられる。今回選定された報告におけるC型肝炎症例についても、ある程度治療の影響を受けている可能性がある(Koide, Tuskuma, Moriらの報告)。

HBVは中国においてもっとも重要な肝細胞癌のリスク要因であるものの、すべてのキャリアが同癌を発症するわけではなく、また抗ウイルス剤による治療は高価で困難である。HBV予防接種はすでに中国で

も全国的に実施されているが、その効果がみられるまでの当面の肝癌対策としては、キャリアにおける発がんリスクの軽減が必要であり、喫煙・アルコール摂取以外の未知のリスク要因の同定することが求められる。

研究 2

肝内胆管癌の確立されたリスク要因である肝内結石、肝吸虫感染、原発性硬化性胆管炎、胆管枝の奇形は、いずれも肝内胆管の炎症を起こし、同組織の炎症は肝内胆管癌の確立された原因であるとされている。また、肝実質の慢性炎症および肝硬変の存在は現時点ではリスクとしては確立されていないものの、これらもリスク要因であるとの報告が過去に複数認められる(Yamamoto et al. *Cancer Science* 2004, Shaib et al. *Gastroenterology* 2005, Lee et al. *Am J Gastroenterol* 2008, Tanaka et al. *JVH* 2010)。特に、肝実質の慢性炎症は肝内胆管に波及することで同部位の発癌に関与する可能性が考えられている(Kobayashi et al. *Cancer* 2000)。以上より、肝炎ウイルスの慢性感染は、肝実質の慢性炎症とそれが進行した状態である肝硬変の原因となることを通じて、肝内胆管癌を引き起こす可能性が考えられる。

一方、HBV については、HBx 蛋白による転写活性の促進やウイルス遺伝子の肝細胞への組み込みという、炎症以外の機序によって肝実質細胞の発癌機序を有すると考えられている。そしてこのことは、肝細胞と胆管細胞がその発生において共通の起源を持つ可能性があり(Fisher et al. *Virchows Arch* 1988)、そして肝内胆管癌細胞においてHBV の遺伝子が確認されること(Wang et al. *WJG* 1998, Perumal et al. *Human Pathology* 2006)を背景として、「HBV は肝内胆管癌の発癌においても炎症以外の発がん機序の可能性を持つ」との仮説につながっている(Wang et al. *ibid*, Liu et al. *HBDP Int* 2003)。また、HCV につ

いても炎症以外の肝内胆管癌の発がん機序を持つ可能性が指摘されている(Liu et al. *ibid*)。

上記を考えると、肝内胆管癌発生における肝炎ウイルスの相対危険を評価する際には、肝実質炎症・肝硬変の有無を考慮して、「炎症(ALT 高値)、肝硬変、ウイルス感染」の 3 つの因子それぞれの相対危険を推計することが必要である。しかしながら、これら 3 因子を考慮した分析疫学研究は限定的であり、それを考慮した 2 つの研究(いずれも大阪からの報告)においては HBV、HCV 感染の相対危険は大きく異なっていた。また、肝硬変の有無を考慮した研究に限定した両ウイルス感染の統合相対危険についても、HBV については同質性が認められず、HCV についても報告によって大きな幅が認められた。

ウイルス感染の相対危険が研究により大きく変動する理由としては、肝内胆管癌罹患に関する上記 3 要因の相対危険は比較的小さいために定量化が難しいこと、また肝内胆管癌の罹患率が比較的少ないために症例対照研究が多く用いられており選択バイアスが入り込みやすい可能性があること、そして肝内胆管癌に関する未知のリスク要因の分布の違いにより相対危険には地域差が存在する可能性などが考えられる。

肝内胆管癌についての HBV 感染の統合相対危険については、全研究またサブ解析の多くでも同質性がみとめられなかったが、桃園・北京・上海の 3 地域についてはいずれも他の地域より高い傾向が見られた。この原因としては、肝内胆管癌の未知のリスク要因の分布が地域により異なること以外に、これらの地域における HBV の Genotype の違いが影響している可能性もある。この 3 地域における HBV の Genotype は C と B (Ba) が主であり、その全国的な割合は C が 50% 程度、B が 35% 程度で(Zhu et al. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009, Zeng et al. *J Viral Hepatitis*

2005)、上海を含む中国南部では Ba が優位とされており、肝内胆管癌についても同型は他の B 型サブタイプと発癌性が異なる可能性も考えられる。前述のように、今回検討した疫学研究においては、Genotype を考慮して相対危険を求めた報告はなかったが、今後はそれを考慮した研究をおこなうことで東アジアにおける肝内胆管癌罹患についての知見が広がることが期待できる。

E. 結論

肝細胞癌のリスク要因としての HBV、HCV 感染の相対危険については、日本・中国において明確な差がないことが示唆された。また、肝内胆管癌については、両ウイルスがともに罹患リスクであり、その相対危険は中華圏において高い可能性が示唆された。今後は、ウイルスの genotype も検討に含めた発症リスクの検討が行なわれることが期待される。

F. 健康危険情報:なし

G. 研究発表:

田中政宏、津熊秀明

世界の大腸癌の罹患・死亡の動向

大腸癌 FRONTIER 2010;3:26-34.

TANAKA M, KATAYAMA F, KATO H, TANAKA H,
Wang JB, QIAO YL, INOUE M

Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: Review on the epidemiology and control measures

Journal of Epidemiology 2011(5): in press

Masahiro TANAKA, Enbo MA, Hideo TANAKA,
Akiko IOKA, Toshitaka NAKAHARA, Hideto

TAKAHASHI

Trends of stomach cancer mortality in Eastern Asia in 1950-2004: Comparative study of Japan, Hong Kong and Singapore using age, period and cohort analysis

International Journal of Cancer 2011 (in press)

H. 知的財産権の出願登録状況:なし

表2 Analytical studies on the association of HCC and hepatitis B/C, in mainland China, 1990-2009

key words: (hepatocellular carcinoma) x (hepatitis B or hepatitis C) x China
 選択基準: medicineのみ、1990-2009、[HCC罹患・死亡リスク]について、人を単位とした分析疫学研究、[臨床研究またはウイルス学的研究の症例を用いた副次的研究と思われる報告は除外した]、2) 肝がんの環境要因としてほぼ確立されている、喫煙・アルコール摂取も考慮してHBV、HCV感染の相対危険を推計したもの、3) 方法論が明確に詳述されているもの

Authors and reporting year	study area	Type of study	No of reports	characteristic s of reports	years/database	characteristics of the report	RR (95%CI) for HBV infection (HBsAg)	RR (95%CI) for HCV infection	RR (95%CI) for HBV and HCV infection	adjusted covariates
C 1 Shi et al. 2005	China, mainland	meta analyses	32 case-control studies	chinese literature only	Medline only: 1979-2004	15.6 (11.5-21.3); if limited to HBsAg pos/HCV neg: 35.7(26.2-48.5)	8.1(5.0-13.0); limited to HBsAg neg/HCV RNApos	mOR for HBsAg pos/HCV-RNA positive: 35.7(26.2-48.5)		
C 2 Lou et al. 2005	China	meta analyses	55 case-control study	chinese literature only?	Medline, Chinese biomedical lit. China hospital knowledge, database, 1966-2003	11.34(8.72-14.75)	4.28(3.30-5.56)			
C 3 Donato, Boffetta et al. 1998	world-wide including China	meta analyses	32 case-control studies	3 reports from mainland	Medline only: 1983-97	22.5(19.5-26.0); limited to HBsAg pos/HCV neg: 165(81-374)	17.3(13.9-21.6); limited to HBsAg neg/HCV RNApos	mOR for HBsAg pos/HCV-RNA positive: 165(81-374)		
症例対照研究										
Authors and reporting year	study area	Type of study	No of HCC cases	No ctris/size of cohort	characteristics of ctris/cohort	matching covariates (ccs)	RR (95%CI) for HBV infection (HBsAg)	RR (95%CI) for HCV infection	RR (95%CI) for HBV and HCV infection	RR (95%CI) for aflatoxin contamination or its surrogate indicator
C 4 Ross et al. 1992	shanghai	nested case-control study	22	18244 male 2yrs (35289 PY)	male aged 45-64 yo	age (HCC free)	8.5(2.8-26.3) AFLneg:4.6(1.2-19.7) AFLpos: 60.1(6.4-561)	/		urinary AFL adducts: 3.8(1.2-12.2)
C 5 Zhang et al. 1998	Henan	hospital based-case-control study (4 hospitals)	152 (admitted 1994-95)	115	non-hepatic patients	sex, age	HBV positive/HCV neg: 30.17(9.44-96.40)	HBV neg/HCV Ab pos: 3.06(0.46-20.24)		HCV Ab, history of blood transfusion and liver diseases, alcohol, smoking, corn/peanuts intake)
C 6 Yu SZ et al. 2002	Haimen, Jiangsu	community-based study	248	248	randomly recruited resident of Haimen	sex, age, residence (>10 yrs)	13.9(5.78-33.6)	/		peanuts intake:0.66(0.32-1.36)
コホート研究										
C 7 Evans et al. 2002 (followed up by chen et al. 2005)	Haimen, Jiangsu	community-based cohort study	1092 (death)	M: 58545 F:25340 follow-up :8years	community based cohort	/	RR: female 33.5(17.1-65.5) male 18.8(15.7-22.5)	/	/	age, sex, HBV, history of acute hepatitis, family history of HCC, occupation, alcohol, tea drinking, well-water drinking
上記研究と関連する研究、その他の研究										
Zhang et al. 1998	Henan	hospital based-case-control study (4 hospitals)	152 (admitted 1994-95)	115	non-hepatic patients	sex, age	HBV positive/HCV neg: 31.22(13.86-72.15)	HBV neg/HCV Ab pos: 3.06(0.46-20.24)	HBV pos/HCV pos: 42.85(5.52-906)	HCV Ab, history of blood transfusion and liver diseases, alcohol, smoking, corn/peanuts intake)
Sun et al. 1999	Qidong, Jiangsu	cohort study of HBV carriers	22 (incident cases)	145 follow-up :10 yrs	HBsAg positive male aged 39 ys on average	/	/	HCV Ab pos vs neg among HBsAg pos: 5.8(2.0-17)		AFM1 pos vs neg among HBsAg pos: 3.3(1.2-8.7)
Ming et al. 2002	follow-up of study by Sun et al. 1999	same as above	31 (incident cases)	1325 years (follow-up of study by Sun et al. 1999)	same as above	/	/	/		249ser-p53mutation pos vs neg among HBsAg pos: 3.5(1.5-8.1)

表3 Analytical studies on the association of intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis B, 1990–2010
key words: (cholangiocarcinoma) x (hepatitis B) by Medline

Authors and reporting year	study area	Type of study	No of ICC cases	No ctris/size of cohort	characteristics of ctris/cohort	matching covariates (case-control study)	RR (95%CI) for HBV infection (HBsAg)	adjusted covariates	hepatoli thiasis adjust	LC adjust	ALT adjust
case-control study											
90年代にタイ、プзанから一例づつ報告あり (診断に疑問、またはECCとICCの区別なし)											
1	Italy	case-control, hospital-based	26	824	non-GI patients	age, sex, admission date, residence	OR = 2.7 (0.4–18.4)	age, sex, period, residence, HBV, HCV, alcohol intake, hepatolithiasis	Y	N	N
2	Osaka	case-control, hospital-based	50	205	surgical patients	age, sex, admission date	OR = 1.8 (0.3–10.1)	age, sex, period, HBV, HCV, alcohol, ALT hepatolithiasis, HT, DM, LC, Alb, PIt, transfusion history	Y	Y	Y
3	USA (SEER registry sites)	case-control, Medicare-beneficiary	625	90834	randomly selected medicare beneficiary	residence, age>65	OR = 0.8 (0.1–5.9)	age, sex, race, residence, period, HBV, HCV, smoking, DM, chronic liver diseases (including alcoholic disease or hepatolithiasis), bile duct diseases (lithiasis, cholangitis, anomaly), inflammatory bowel diseases	N	Y	N
4	Soeul	case-control, hospital-based	51	51	non-hepatobiliary disease patients	age, sex, admission date, residence	OR = 0.8 (0.198–3.023)	age, sex, admission period, residence, HBV, HCV, C. sinensis infection	N	N	N
5	Texas	case-control, hospital-based	83	236	healthy person database	age, sex, ethnicity	OR = 2.9 (0.1–236.9)*	age, sex, ethnicity, HBV, HCV, alcohol, smoking, DM, GB stone	N	N	N
6	Soeul	case-control, hospital-based	622	2488	healthy users of regular health check-up	age, sex, admission date	OR = 2.3 (1.6–3.3)	age, sex, period, HBV, HCV, alcohol, smoking, DM, hepatolithiasis, choledocal cycts, LC, C.sinensis infection	Y	Y	N
7	Taoyuan, Taiwan	case-control, hospital-based	160	160	patients with any diseases	age, sex	OR = 5.0 (2.8–9.0)	age, sex, HBV, HCV, hepatolithiasis, GB stone, biliary parasites,	Y	Y	N
8	Beijing	case-control, hospital-based	51 (cases w/o LO only)	380	healthy users of regular health check-up	age, sex	OR = 7.3 (3.1–17.2)	age, sex, HBV, HCV, alcohol, smoking, DM, HT hepatolithiasis, GB stone, LC,	Y	Y	N
9	Shanghai	case-control, hospital-based	317	634	healthy individuals using health check-up	age, sex	OR = 9.7 (6.3–14.8)	age, sex, period, HBV, HBV-LC, alcohol-LC, other LC, hepatolithiasis, Choledocolithiasis, hepatic schistosomiasis	Y	Y	N
cohort study											
10	USA	cohort, veterans population	37	1.37M PY	veterans population	—	HR = 2.13 (1.05–4.29)	age, sex, visit period (no other variables adjusted)	N	N	N
11	Japan	cohort, blood donor populatiar	11	1.25M PY	apparently healthy blood donor	—	HR = 8.6 (1.3–55.2)	age,sex, HBV, HCV, ALT, Cholesterol level,	N	(Y)	Y

Note: Hepatitis B virus infection status was identified by the presence of Hepatitis B surface antigen except the study by Shaib et al. 2007

(-): not assessed as a covariate

* When HBV infection status was verified by the antiHBc+ and HBsAg-, Odds ratio was shown to be 28.6 (95%CI:3.9–1268.1)

the original figures reported in each study were rounded at the first decimal place

period: diagnostic or admission period

Abbreviations:

CI: confidence interval

HBV: hepatitis B virus HCV: hepatitis C virus

RR: relative risk of developing intrahepatic cholangiocarcinoma

OR: adjusted odds ratio by multiple logistic regression analysis

HR: adjusted hazard ratio by Cox proportional hazard regression analysis

表4 Analytical studies on the association of intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C, 1990-2010
key words: (cholangiocarcinoma) x (hepatitis C) at Medline

Authors and reporting year	study area	Type of study	No of ICC cases	No ctrl/s/size of cohort	characteristics of ctrl/s/cohort	matching covariates (case-control study)	RR (95%CI) for HCV infection (anti-HCV)	adjusted covariates	hepatoli thiasis adjust	LC adjust	ALT adjust
case-control study											
90年代にタイ、プサンから一例づつ報告あり (診断に疑問、またはECCとICCの区別なし)											
1	Italy	case-control, hospital-based	26	824	non-GI patients	age, sex, admission date, residence	OR = 9.7 (1.6-58.9)	age, sex, period, residence, HBV, HCV, alcohol intake, hepatoliasis,	Y	N	N
2	Osaka	case-control, hospital-based	50	205	surgical patients	age, sex, admission date	OR = 6.02 (1.51-24.1)	age, sex, period, HBV, HCV, alcohol, ALT hepatoliasis, HT, DM, LC, Alb, Ptt, transfusion history	Y	Y	Y
3	USA (SEER registry sites)	case-control, Medicare-beneficiary	625	90834	randomly selected medicare beneficiary	residence, age>65	OR = 6.1 (4.3-8.6)	age, sex, race, residence, period, HBV, HCV, smoking, DM, chronica liver diseases (including alcoholic disease or hepatoliasis), bile duct diseases (lithiasis, cholangitis, anomaly), inflammatory bowel diseases	N	Y	N
4	Soeul	case-control, hospital-based	51	51	non-hepatobiliary disease patients	age, sex, admission date, residence	OR = 1.0 (0.04-25.26)	age, sex, admission period, residence, HBV, HCV, C, sinensis infection,	N	N	N
5	Texas	case-control, hospital-based	83	236	healthy person database	age, sex, ethnicity	OR = 7.9 (1.3-84.5)	age, sex, ethnicity, HBV, HCV, alcohol, smoking, DM, GB stone	N	N	N
6	Shanghai	case-control, hospital-based	312	438	in patients including GI ward	age, sex, admission date	OR = 0.933 (0.281-3.1)	age, sex, period, HBV, HCV, alcohol, smoking, DM, HT, hepatoliasis,	Y	N	N
7	Taoyuan, Taiwan	case-control, hospital-based	160	160	patients with any diseases	age, sex	OR = 2.709 (1.162-6.318)	age, sex, HBV, HCV, hepatoliasis, GB stone, biliary parasites,	Y	Y	(OR=inf)
cohort study											
8	USA	cohort, veterans population	37	1,37M	PY veterans population	-	HR = 2.6 (1.3-5.0)	age, sex, visit period (no other variables adjusted)	N	N	N
9	Japan	cohort, blood donor populatior	11	1,25M	PY apparently healthy blood donor	-	HR = 2.6 (0.3-27.7)	age,sex, HBV, HCV, ALT, Cholesterol level,	N	(Y)	Y

Note: Hepatitis B virus infection status was identified by the presence of Hepatitis B surface antigen except the study by Shaib et al. 2007

(-); not assessed as a covariate

* When HBV infection status was verified by the antiHBc+ and HBsAg-, Odds ratio was shown to be 28.6 (95%CI:3.9-1268.1)

the original figures reported in each study were rounded at the first decimal place

period: dianostic or admission period

Abbreviations:

CI: confidence interval

HBV: hepatitis B virus HCV: hepatitis C virus

RR: relative risk of developing intrahepatic cholangiocarcinoma

OR: adjusted odds ratio by multiple logistic regression analysis

HR: adjusted hazard ratio by Cox proportional hazard regression analysis

表5 肝内胆管癌罹患に関する肝炎ウイルス感染の相対危険：全研究・サブグループ解析結果

HBV	研究の特徴	研究の数	統合相対危険	95%信頼区間	同質性の検定(カイニ乗検定)のp値
	全研究	11	3.36	1.94-5.82	<0.0001
	症例対照研究	9	3.34	1.77-6.31	<0.0001
	コホート研究	2	2.52	1.31-4.88	0.17
	肝硬変の有無で調整調整	7	4.32	2.23-8.36	<0.0001
	肝内結石の有無で調整	6	4.49	2.30-8.76	<0.0001
	東アジア地域の研究	7	3.58	1.94-6.61	<0.0001
	中華圏の研究	3	7.63	5.54-10.51	0.21
	中華圏以外の研究	8	2.17	1.62-2.93	0.58
HCV	研究の特徴	研究の数	統合相対危険	95%信頼区間	同質性の検定(カイニ乗検定)のp値
	全研究	9	3.56	2.11-6.01	<0.05
	症例対照研究	7	3.91	2.05-7.47	<0.0001
	コホート研究	2	2.55	1.35-4.84	0.98
	肝硬変の有無で調整調整	4	5.38	3.94-7.33	0.34
	肝内結石の有無で調整	4	2.78	1.55-4.98	0.10
	東アジア地域の研究	5	2.33	1.22-4.44	0.35
	米国・イタリアにおける研究	4	5.22	3.87-7.04	0.10

表1 Analytical studies on the association of hepatocellular carcinoma and hepatitis B/C, in Japan, 1990-2009

key words: (hepatocellular carcinoma) x (hepatitis B or hepatitis C) x Japan
 選択基準: medicineのみ, 1990-2009, HCC罹患・死亡リスクについての, 人を単位とした分析疫学研究(臨床研究またはウイルス学的研究の症例を用いた副次的研究と思われる報告は除外した), 2)肝がんの環境要因としてほぼ確立されている, 喫煙・アルコール摂取も考慮してHBV, HCV感染の相対危険を推計したもの, 3)方法論が明確に詳述されているもの

メタ解析研究

Authors and reporting year	study area	Type of study	No of reports	characteristics of reports	years/database	RR (95%CI) for HBV infection (HBsAg)	RR (95%CI) for HCV infection	RR (95%CI) for HBV and HCV infection (HCV Ab+)	note
Tanaka K et al. 1995	Fukuoka, Osaka	pooled analysis of No.1 and 2 below case-control study	3	hospital based case-control study		42.4 (11.2-160.2)	not tested history of blood transfusion: 3.7 (1.8-7.5)	NA	

症例対照研究

Authors and reporting year	study area	Type of study	No of HCC cases	No ctri/size of cohort	characteristics of ctri/cohort	matching covariates (case)	RR (95%CI) for HBV infection (HBsAg)	RR (95%CI) for HCV infection (HCV Ab+)	RR (95%CI) for HBV and HCV infection (HCV Ab+)	adjusted covariates	note
Tsukuma et al. 1990	Osaka	Case-control study	229	266	hospital based study	/	14.3(5.7-38.2)	not tested history of blood transfusion: 4.3(1.9-9.6)	NA	age, sex, education, smoking (by cigarette index), alcohol (by amount)	relative risk for smoking (index: 0.09-1.09); 2.0 (1.1-3.8) heavy alcohol use: 2.2 (1.2-4.0)
Tanaka K et al. 1992	fukuoka	Case-control study	204	410	population based case-control study	/	13.8 (9.9-32.5)	not tested history of blood transfusion: 3.7(2.2-6.3)	NA	age, sex, history of blood transfusion, family history of liver diseases, smoking (by pack years), alcohol (by drink years)	relative risk for smoking (pack years): 3.3 (0.7-2.5) alcohol use(drink years): 2.0 (1.2-3.5)
Koide et al. 2000	nagoya	Case-control study	84	84 (hospitalized in 1994)	population based case-control study	sex, age, residence	3.07 (0.82-15.12) (for HBsAb pos)	23.5 (6.07-108.9) confirmed by 2nd generation test: lin	NA	age, sex, history of blood transfusion, history of surgical treatment, smoking (never vs ever), alcohol (never vs ever), ALDH2, CYP2E	relative risk for smoking (never vs ever): 5.41 (1.10-26.7) alcohol use (never vs ever): 1.23 (0.59-2.58)
Oishi et al. 2008	hiroshima/naga saki	nested case-control study	224	644 (diagnosed 1970-2002)	nested in a cohort of atomic bomb survivors	sex, age, residence, radiation exposure	45.3 (15.2-138)	101 (38.7-283) confirmed by HCV RNA	70.7 (0.3-401)	age, sex, residence, radiation level, year of death, smoking (never vs current), alcohol use (never vs alcohol use level)	relative risk for smoking (never vs current): 2.03 (0.82-4.88) alcohol use (never vs >40g p day): 4.38 (1.48-13.0)

コホート研究

Authors and reporting year	study area	Type of study	No of incident HCC cases	No ctri/size of cohort	characteristics of ctri/cohort	matching covariates (case)	RR (95%CI) for HBV infection (HBsAg)	RR (95%CI) for HCV infection (HCV Ab+)	RR (95%CI) for HBV and HCV infection (HCV Ab+)	adjusted covariates	note
Tsukuma et al. 1993	Osaka	cohort study of patients	54 (incidence)	917 persons followed for 4 years from 1987	cohort study of out-patients with chronic liver disease	/	HR: 9.92 (2.92-32.8)	HR: 0.9 (1.30-12.85) confirmed by ELISA	NA	age, sex, residence, irradiation level, year of death, smoking (never vs ex and current), alcohol use (never vs alcohol use level)	relative risk for smoking (never vs current): 2.30 (0.90-5.98) alcohol use (never vs current >30g ethanol/day): 1.15 (0.35-3.78)
Mori et al. 2000	aga	population-based cohort study	22 (incidence)	3058 persons followed for average 4.8 years from 1992	community-based cohort study	/	HR: 7.28 (1.62-32.81)	HR: low tier: 3.43 (0.35-33.50) high tier: 40.38 (11.71-138.21)	17.06 (2.29-128.92) (age and sex not adjusted)	age, sex, family history of liver diseases, smoking (by smoking index), alcohol (habitual alcohol use)	relative risk for smoking (never vs >200: 3.76 (1.80-8.88) habitual alcohol use: 2.25 (0.93-5.50) dual infection of HBV and HCV: 1.70 (0.29-18.82)

上記研究と関連する研究

Sharp et al. 2005	hiroshima/naga saki	nested case-control study	176	580 (diagnosed 1988-1988)	nested in a cohort of atomic bomb survivors	sex, age, residence, radiation exposure	19.5 (5.95-52.27) confirmed by HBV gene detection on preserved tissue	9.1 (4.84-18.85) confirmed by HCV RNA on preserved tissue	NA	age, sex, residence, radiation level, year of death, smoking (never vs current), alcohol use (never vs alcohol use level)	relative risk for smoking (never vs >20 cigarettes per day): 1.1 (0.40-2.83) alcohol use (never vs >30g p day): 2.4 (0.53-13.58)
Tanaka K et al. 1988	fukuoka	Case-control study	204	410	population based case-control study	/				age, sex, history of blood transfusion, family history of liver diseases, smoking (by pack years), alcohol (by drink years)	relative risk for smoking (pack years): 3.0 (0.7-2.5) alcohol use(drink years): 2.0 (1.2-3.5)

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
分担研究報告書

環境発がん物質における日中間の研究連携に関する研究

研究分担者 戸塚ゆ加里 国立がん研究センター研究所 発がんシステム研究分野 ユニット
長

研究要旨

変異原・がん原物質であるニトロインドール-3-アセトニトリル(NIAN)のDNA付加体生成について調べた。その結果、NIANはdCおよびdGと付加体を形成する事がわかった。dCとNIANの反応において、dCの脱アミノ化反応により生成するデオキシウリジンを主な反応生成物として確認した。それ以外の付加体の構造解析に関しては現在引き続き検討を行なう予定である。NIANは白菜等のアブラナ科の野菜中に存在するインドール-3-アセトニトリル(IAN)のニトロ化合物である。白菜等のアブラナ科の野菜にはIAN等のインドール化合物を多く含み、日本のみならず中国においても頻りに摂取されていると思われ、これらのインドール化合物がアジア地域における胃発がんに関わっている可能性が示唆された。また、日本国内における粉塵の濃度と変異原性についても測定してみた所、中国大陸からの気塊の流入と関連する傾向があることがわかった。以上のような日本と中国に共通した環境発がん物質のヒト発がんへの関与に関して研究連携を進める予定である。

研究協力者

鳥羽 陽・金沢大学 准教授

渡辺 徹志・京都薬科大学 教授

A. 研究目的

中国、日本等のアジア地域に共通して高い罹患率を示す胃がんを含む上部消化管がんの要因の探索と、両国民が共通して曝露している環境発がん物質の曝露レベルの評価およびヒト発がんへの関与に関して研究の連携を進めることを目的とした。

B. 研究方法

①NIANをin vitroで各デオキシリボスクレオチドモノマー(dA, dG, dC, dT)と反応させ、生成されるDNA付加

体を³²P-ポストラベル法で調べた。更に、付加体の生成が観察されたdCについては、反応生成物をHPLCで分離し、その構造の同定を各種機器分析により行なった。

②日本国内13カ所で粉塵捕集を行い、粉塵濃度と変異原性活性についてAmes testを用いて調べた。

(倫理面での配慮)

動物実験を実施する場合やヒト由来試料等を使用する場合には、各班員が所属する研究機関の倫理委員会の承認を得たのち行う。特に被験者の人権の擁護、個人情報の保護に十分配慮し、得られた試料は目的とする項目のみの測定に使用し、被験者の個