

アルコール単独によるものは12%、平成19～20年度の調査では14%であるのに対し、今回の調査では24.6%と急速にその割合が上昇していた。特に男性でその傾向が顕著であった。肝炎ウイルスの関与については、平成19～20年度の調査ですでにウイルス性合併アルコール性肝硬変症例は平成10年度の15%から6%と激減していたが、今回の検討でも6%で、近年はアルコール性肝硬変への進展に肝炎ウイルスの影響は少ないと考えられた。ALCでは性差(女性)、年齢、糖尿病が危険因子であり、それらがアルコール性肝硬変の進展に関与していることが示唆され、生活習慣病の予防と合わせて減酒指導を行う必要性が示唆された。ALCでは高齢者、男性、糖尿病の合併群で肝癌合併率が高く、加齢、性差(男性)、糖尿病がALCからの肝発癌に関与していることが示唆される。60-110g/日の比較的少量の習慣飲酒者で、Child-Pughスコアが低いままさらに長期に飲酒し、高齢者になっての肝発癌が増えたことが予測される。ALCでは、肝機能が比較的保たれていても、生活習慣病の予防と合わせた禁酒指導を行う必要性があり、画像診断によるHCCのスクリーニングが重要である。また、今後は基本法に基づいて国が策定する基本計画に沿って、問題飲酒者数そのものの低減を目指す必要がある。

F、謝辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた、下記の医療機関に対して、心より謝意を表します。

相澤病院 消化器科、赤磐医師会病院 内科、上尾中央総合病院 消化器内科、朝倉医師会病院 消化器内科、今村病院 肝臓内科、岩国医療センター 肝臓内科、磐田市立総合病院 消化器内科、岩手医科大学 消化器肝臓内科、永寿総合病院 消化器内科、小郡第一総合病院 内科、大阪医療センター 消化器内科、岡山済生会総合病院 肝臓病センター、香川大学 消化器・神経内科、化学療法研究所附属病院 消化器内科、鹿児島市医師会病院 消化器内科、金沢医科大学 肝胆膵内科、川崎医科大学 肝胆膵内科学、関西医科大学

附属香里病院 内科、関西医科大学附属滝井病院 消化器肝臓内科、関西医科大学牧方病院、関東労災病院 消化器内科、菊川市立総合病院 内科、北里大学東病院 消化器内科、岐阜大学 第一内科、京都府立医科大学 消化器内科、京都府立医科大学北部医療センター 消化器内科、串間市民病院 内科、くまもと森都総合病院 肝臓・消化器内科、倉敷平成病院 消化器科、久留米大学 消化器内科、群馬大学附属病院 病態制御内科、慶應義塾大学病院 消化器内科、けいゆう病院 内科、県立広島病院 消化器内科、甲府共立病院 内科、済生会川口総合病院 消化器内科、済生会二日市病院 内科、埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科、埼玉協同病院 消化器内科、さいたま市民医療センター 消化器内科、佐賀大学 肝臓・糖尿病・内分泌内科、相模原病院 消化器内科、札幌道都病院 内科、産業医科大学若松病院 消化器内科、JA愛知厚生連海南病院 消化器内科、滋賀医科大学附属病院 消化器内科、昭和大学病院 消化器内科、市立長浜病院 消化器内科、信州上田医療センター、信州大学 消化器内科、鈴鹿回生病院 消化器内科、聖マリアンナ医科大学 消化器肝臓内科、総合大雄会病院 消化器内科、高崎総合医療センター 消化器内科、多根総合病院 消化器内科、千曲中央病院 内科、千葉西総合病院 消化器内科、中電病院 内科、帝京大学医学部附属病院 内科、東京医科大学八王子医療センター 消化器内科、東京慈恵会医科大学葛飾医療センター、東京都済生会中央病院 消化器内科、東邦大学医療センター大橋病院 消化器内科、東北大学病院 消化器内科、土佐市民病院 消化器内科、鳥取大学医学部 第2内科、富山大学附属病院 第三内科、富山県済生会富山病院 内科、長岡中央総合病院 内科、長野県立木曽病院、那覇市立病院 内科、成羽病院 内科、南海病院 消化器内科、新潟臨港病院 内科、西脇市立西脇病院 消化器内科、白十字病院 肝臓内科、浜田医療センター 消化器内科、浜松医科大学 肝臓内科、東大和病院 消化器科、日高病院 内科、兵庫県立加古川医療センター 消化器内科、弘前

大学 消化器内科、弘前市立病院、福岡赤十字病院 肝臓内科、福島県立医科大学 消化器・リウマチ・膠原病内科、防衛医科大学校 消化器内科、北部地区医師会病院 内科、北海道社会保険病院 消化器科、松下記念病院 消化器科、三菱神戸病院、武蔵野赤十字病院 消化器科、武蔵村山病院 消化器内科、山形大学 消化器内科、山口大学 第一内科、山科病院 内科 (アイウエオ順)

G. 研究発表

1. 論文発表

Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Taniai M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma based on cryptogenic liver disease: The most common non-viral hepatocellular carcinoma in patients aged over 80 years. *Hepatol Res*. 2014 Jun 13. doi: 10.1111/hepr.12372. [Epub ahead of print]

堀江義則、山岸由幸、海老沼浩利、金井隆典 アルコール性肝炎重症度スコアの有用性の検証と治療介入による予後への影響についての検討 *肝臓* 2014; 55: 22-31.

堀江義則、山岸由幸、海老沼浩利、日比紀文 栄養指導によるアルコール性肝障害の進展予防の提案 アルコールと医学生物学 (響文社、札幌市) 2015; 33; 33-37.

堀江 義則 アルコールと栄養障害 *Frontiers in Alcoholism* 2014; 2(1), 30-35.

堀江 義則 ウイルス性肝炎の増悪因子 ウイルス肝炎の薬物治療—変わりゆく治療戦略 *Medicina* 2015; 52, 252-256.

堀江義則、齋藤英胤 アルコール性肝障害 一般財団法人 日本消化器病学会 (編): 消化器病診療第2版 医学書院、東京、2014, pp173-176.

2. 学会発表

日本肝癌研究会 2014.6 京都 (京都国際会議場)
本邦におけるアルコール性肝硬変合併肝細胞癌の実態

堀江義則^{1,2)}、海老沼浩利²⁾、谷木信仁²⁾、山岸由幸²⁾、金井隆典²⁾

平成 26 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、第 49 回日本アルコール薬物医学会総会 2014.10 (横浜)

シンポジウム: アルコール性肝硬変、アルコール性肝癌の現状とその対策

基調講演: 本邦におけるアルコール性肝硬変・肝癌の実態

堀江義則^{1,2)}

1) 国際医療福祉大学 山王病院 消化器内科

2) 慶應義塾大学病院消化器内科

平成 26 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、第 49 回日本アルコール薬物医学会総会 2014.10 (横浜)

シンポジウム: 治療目標としての節酒

内科医の立場から節酒の可能性

堀江義則^{1,2)}

1) 国際医療福祉大学 山王病院 消化器内科

2) 慶應義塾大学病院消化器内科

第 19 回日本肝臓学会大会 (東京) 2014.10

本邦におけるアルコール性肝硬変の実態

堀江義則¹⁾、山岸由幸²⁾、海老沼浩利²⁾、金井隆典²⁾

1) 国際医療福祉大学 山王病院 消化器内科

2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

第 40 回日本肝臓学会東部会 2014.11 (東京都)

特別企画 1 アルコール性肝障害と NASH—その共通点と相違点—

本邦におけるアルコール性肝癌の実態

堀江義則、山岸由幸、金井隆典

第 34 回アルコール医学生物学研究会学術集会
2015-1-24 (津市)

本邦におけるアルコール性肝臓の実態と飲酒量
による肝臓がんへの影響

堀江義則、山岸由幸、海老沼浩利、金井隆典

アルコール性肝臓の急性期における Fibroscan
肝硬度の意義

菊池真大、堀江義則、菊池美穂、高橋正彦、梅田
瑠美子、塩澤宏和、西崎泰弘、山岸由幸、加藤
眞三、金井隆典

第 34 回アルコール医学生物学研究会学術集会
2015-1-24 (津市)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1： 本邦における肝硬変の成因

	総数 (%)	男	女
HBV	823 (8.7%)	572 (9.7%)	251 (7.0%)
HBV+AL	171 (1.8%)	122 (2.1%)	49 (1.4%)
HCV	4099 (43.3%)	2143 (36.6%)	1956 (54.1%)
HCV+AL	358 (3.8%)	321 (5.5%)	37 (1.0%)
HBV+HCV	97 (1.0%)	63 (1.1%)	34 (0.9%)
HBV+HCV+AL	7 (0.1%)	5 (0.1%)	2 (0.1%)
AL	2327 (24.6%)	2011 (34.3%)	316 (8.7%)
その他	1551 (16.3%)	591 (10.1%)	960 (26.5%)
その他+AL	38 (0.4%)	28 (0.5%)	10 (0.3%)
合計	9471	5856	3615
うちアルコール性	2901 (30.6%)	2487 (42.4%)	414 (11.5%)

HBV：B型肝炎、HCV：C型肝炎、AL：アルコール性

表 2： アルコール性肝硬変患者における男女別の飲酒量と年齢

	Total	Male	Female
1日飲酒量(g/day)	108.5	109.3	101.1
習慣飲酒期間(y)	37	37.8	30.0
積算飲酒量(kg)	1470	1520	1050
年齢(y/o)	63.1	63.9	56.4

表 3： アルコール性肝硬変患者における糖尿病と肝細胞癌の有無による飲酒量と年齢

	DM (-)			DM (+)		
		HCC (-)	HCC (+)		HCC (-)	HCC (+)
1日飲酒量(g/day)	113.0	115.1	107.3	97.2	99.1	94.7
習慣飲酒期間(y)	36.3	34.2	42.0	39.5	37.6	42.0
積算飲酒量(kg)	1519	1456	1693	1411	1376	1458
年齢(y/o)	62.1	59.6	69.0	65.6	63.6	68.3

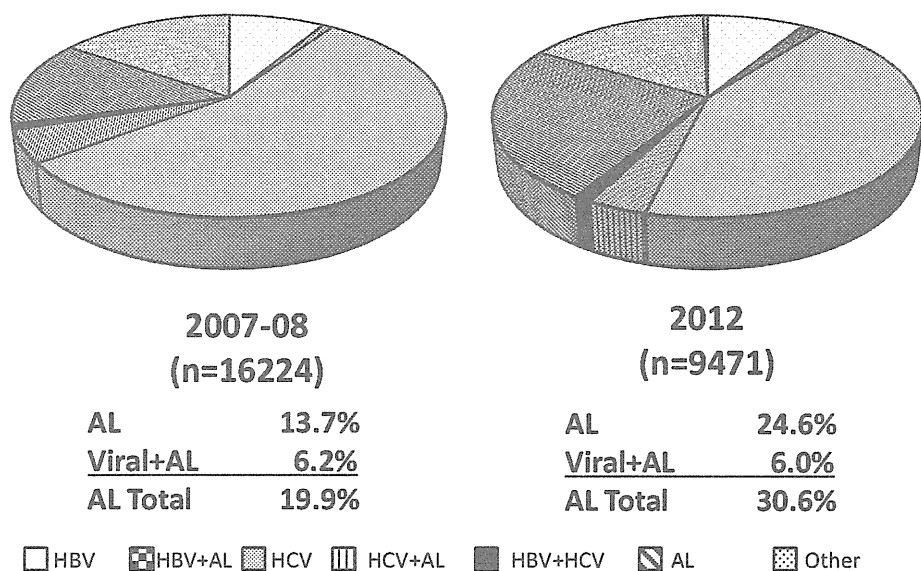


図 1：本邦における肝硬変の成因の推移

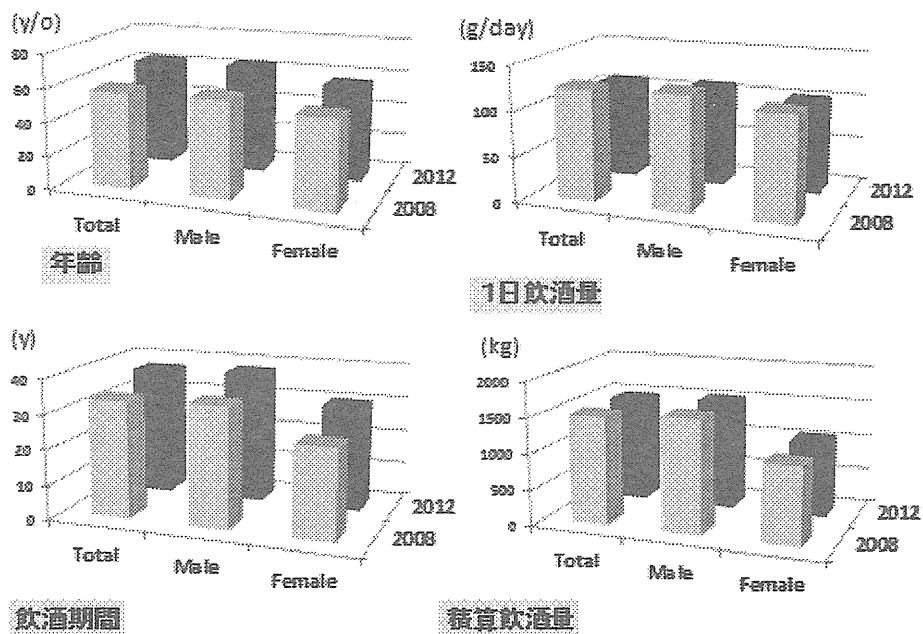


図 2：アルコール性肝硬変における年齢、飲酒量の推移

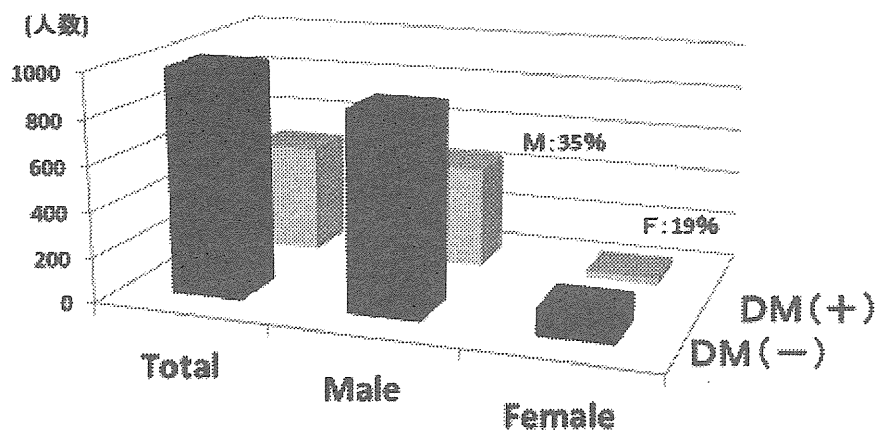


図3：アルコール性肝硬変における性別と糖尿病有病率の関係

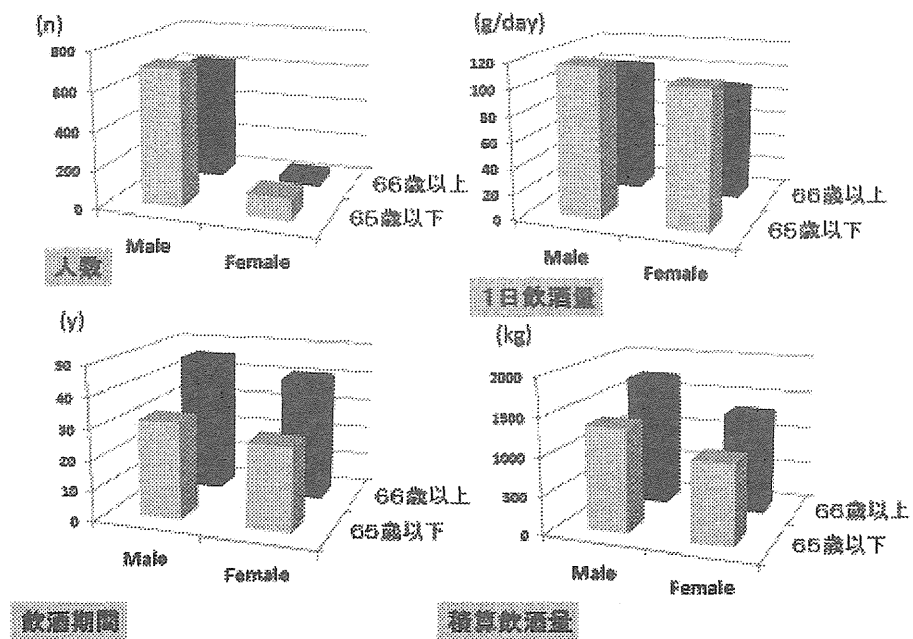


図4：アルコール性肝硬変における性別と年齢による飲酒量の相違

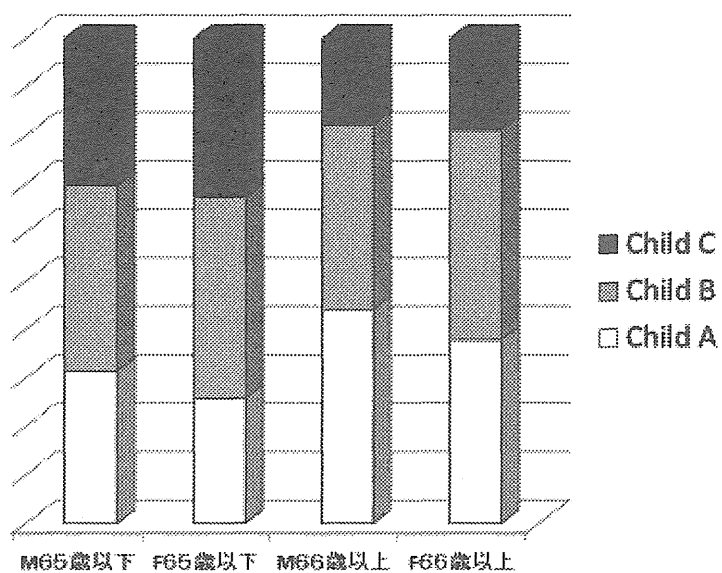


図5：アルコール性肝硬変における性別と年齢による肝予備能の分布

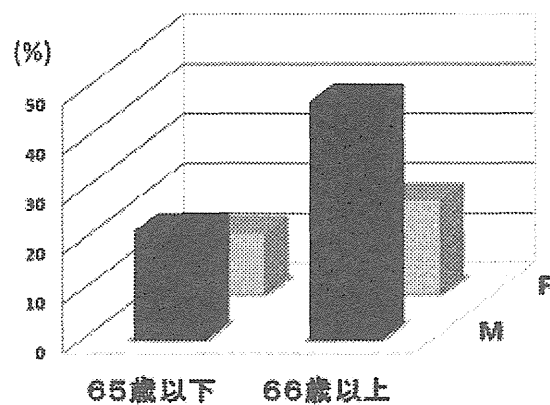


図6：アルコール性肝硬変における肝細胞癌の合併率に対する性別と年齢の影響

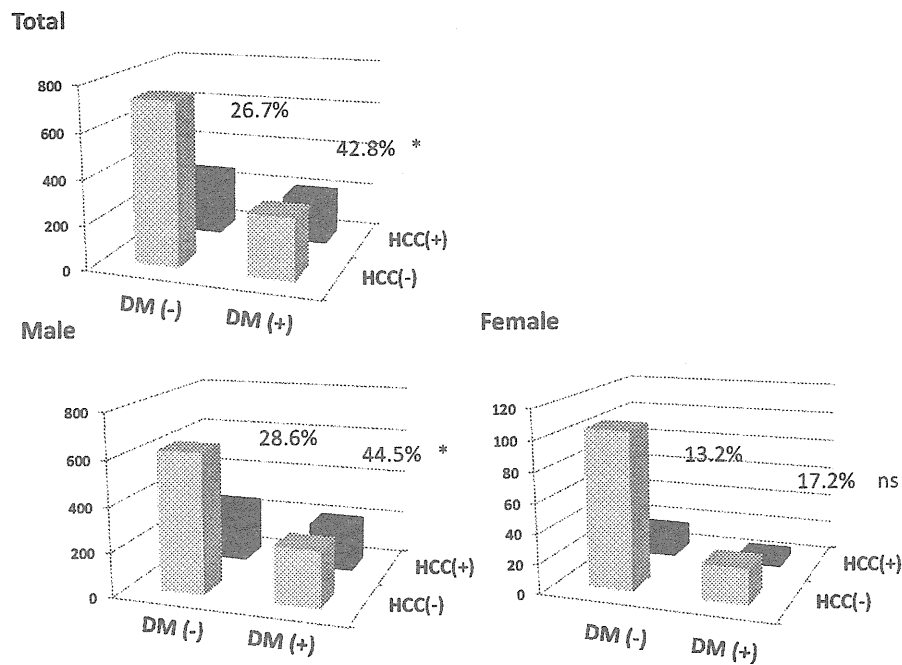


図 7 : アルコール性肝硬変における肝細胞癌の合併率に対する性別と糖尿病合併の影響

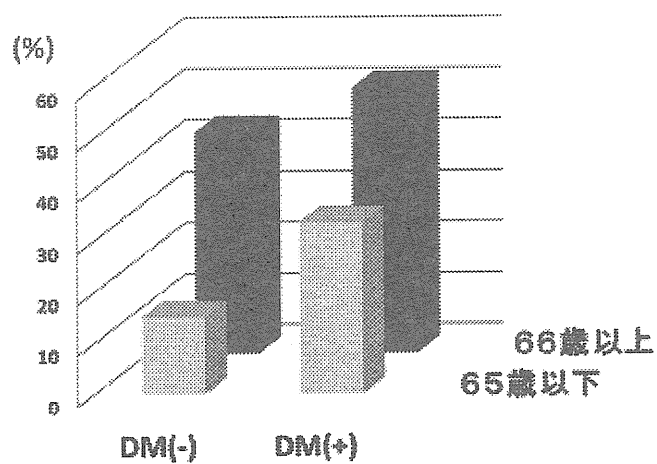


図 8 : アルコール性肝硬変における肝細胞癌の合併に対する年齢と糖尿病の影響

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
堀江義則、齋藤英胤	アルコール性肝障害	一般財団法人 日本消化器病学会	消化器病診療第2版	医学書院	東京	2014	173-176

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
Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Tanai M, Higuchi S.	Hepatocellular carcinoma based on cryptogenic liver disease: The most common non-viral hepatocellular carcinoma in patients aged over 80 years.	Hepatol Res.			2014 Jun 13. doi: 10.1111/hepr.12372. [Epub ahead of print]
堀江義則、山岸由幸、海老沼浩利、金井隆典	アルコール性肝炎重症度スコアの有用性の検証と治療介入による予後への影響についての検討	肝臓	55	22-31	2014
堀江 義則	アルコールと栄養障害	Frontiers in Alcoholism	2(1)	30-35	2014
堀江義則、山岸由幸、海老沼浩利、日比紀文	栄養指導によるアルコール性肝障害の進展予防の提案	アルコールと医学生物学	33	33-37	2015
堀江 義則	ウイルス肝炎の薬物治療—変わりゆく治療戦略 ウイルス性肝炎の増悪因子	Medicina	52	252-256	2015

ウイルス性肝炎の増悪因子

堀江 義則

ポイント

- 肝脂肪化やインスリン抵抗性は、C型肝炎ウイルスの複製に有利に働く。
- 肥満や糖尿病、過剰飲酒は、肝脂肪化やインスリン抵抗性を増強し、C型肝炎ウイルスによる線維化、発癌などの肝障害を増悪させる。
- 肝脂肪化は、インターフェロンによる慢性C型肝炎の治療効果も低下させる。
- ウイルス性合併アルコール性肝硬変は、現在でも重要な問題である。
- 運動や食事制限、禁酒による脂肪肝の抑制は、線維化に加え肝発癌の抑制にもつながり、積極的な生活指導が望まれる。

ウイルス性肝炎の増悪因子としては、ウイルス量や genotype といったウイルス側の因子に加え、人種や性差などの遺伝的背景、飲酒や肥満といった生活習慣に起因する宿主側の因子も関与する。脂肪肝は過食、運動不足による肥満が最も大きな原因であるが、飲酒や糖尿病も関与している。肥満、糖尿病患者は増加傾向にあり、わが国のアルコール消費量も依然として高い水準にある。そして肥満や糖尿病、過剰飲酒は、それ自体が肝疾患の増悪因子であることから、肝炎ウイルス感染患者において肥満、糖尿病を合併する者や過剰飲酒者は、当然肝硬変、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) への進展の危険性が高くなる。

本稿では、生活習慣病を中心とした宿主側のウイルス性肝炎の増悪因子として、肥満、糖尿病、過剰飲酒の影響について概説する。

肥満・糖尿病によるウイルス性肝炎の増悪

C型肝炎は、B型肝炎や自己免疫性肝炎などのほかの肝炎と比較して脂肪肝の合併頻度が高く、約30～70%に及ぶ。ウイルス駆除により脂肪肝が改善することから、C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) による直接的な肝脂肪化作用が示唆され、脂質代謝関連遺伝子である sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) の発現増強や microsomal triglyceride transfer protein (MTP) 活性低下による超低比重リポ蛋白 (very low-density lipoprotein: VLDL) 分泌抑制がその機序として示唆されている。

HCV ゲノムが複製されている細胞内構造物には脂質で構成された膜が必要と考えられており、ウイルス粒子のエンベロープ膜も脂質成分であることから、HCV の複製には肝細胞内の脂肪滴が必要

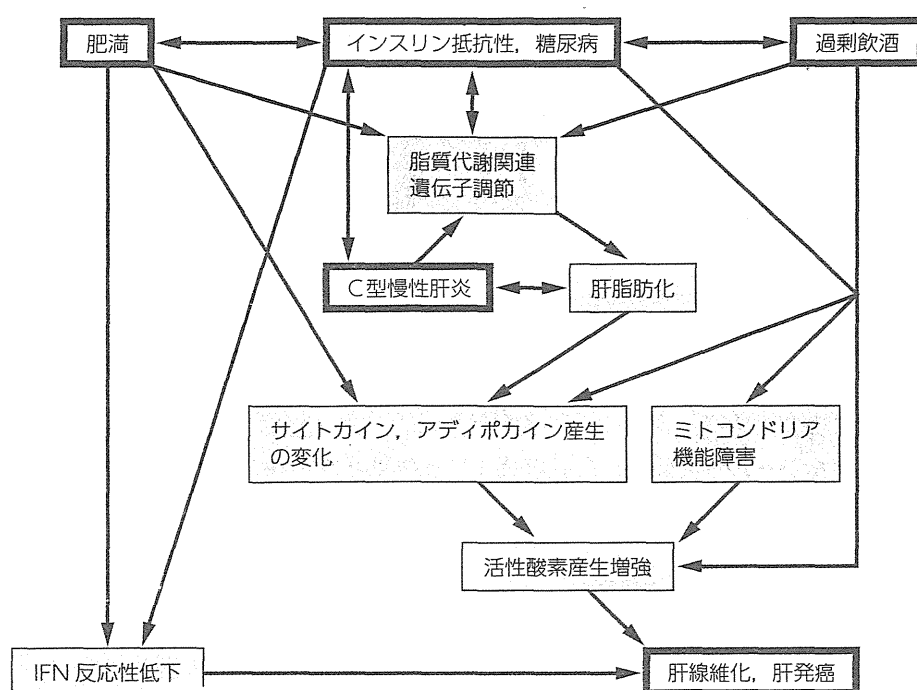


図1 肥満・糖尿病・過剰飲酒による肝線維化、発癌の進展機序

であると考えられている。そのため、脂肪化がウイルス複製に有利に働いており、C型慢性肝炎と肥満・糖尿病の合併は、HCV複製を促進してウイルス量を増加させる可能性がある。さらに、肥満・糖尿病は、インスリン抵抗性や酸化ストレスの増大を介して脂肪性肝炎の病態を作り、肝線維化の進行を加速する可能性がある。

C型慢性肝炎においては血清ALT値、BMI、肝内HCVコア蛋白量が脂肪化の程度と関連することから、治療戦略として、肥満の改善や投薬加療によるALT値の低下によって脂肪化を抑制し、肝障害の進展を抑制することが期待される。また、スタチン類などの脂質合成阻害薬がHCVゲノム複製を抑制することも報告されている。

HCV感染症の進展にはインスリン抵抗性、糖代謝異常も関与することが知られている。C型慢性肝炎患者ではインスリン抵抗性の合併頻度も高く、約50～80%に存在する。肝硬変患者の糖尿病合併率は、C型肝炎ではB型肝炎の3倍近くあり(HCV:30.8%, HBV:11.8%), HCV感染による

インスリン抵抗性が関与していることが示唆されている。インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR(homeostasis model assessment-insulin resistance)は肝線維化進行速度の予測因子となり、インスリン抵抗性はC型肝炎の線維化を増悪させる。したがって、糖尿病や肥満などインスリン抵抗性を増強する因子は、C型肝炎における線維化進展の危険因子となる。これは細胞内シグナル伝達機構の障害、tumor necrosis factor (TNF)- α などのサイトカインやレプチン、アディポネクチンなどのアディポカイン産生ならびにその受容体の変化、活性酸素の産生増強を介して脂肪化やインスリン抵抗性が引き起こされ、その後の細胞障害や線維化が進展すると考えられる(図1)¹⁾。

また、インスリン抵抗性や肥満は、インターフェロン(IFN)療法の効果も低下させる²⁾。アディポネクチンはマクロファージの活性化に伴うTNF- α 産生を抑制することから、脂肪肝を伴うC型肝炎においてIFN治療抵抗性が形成される要因としても、サイトカインやアディポカインの発現動態および

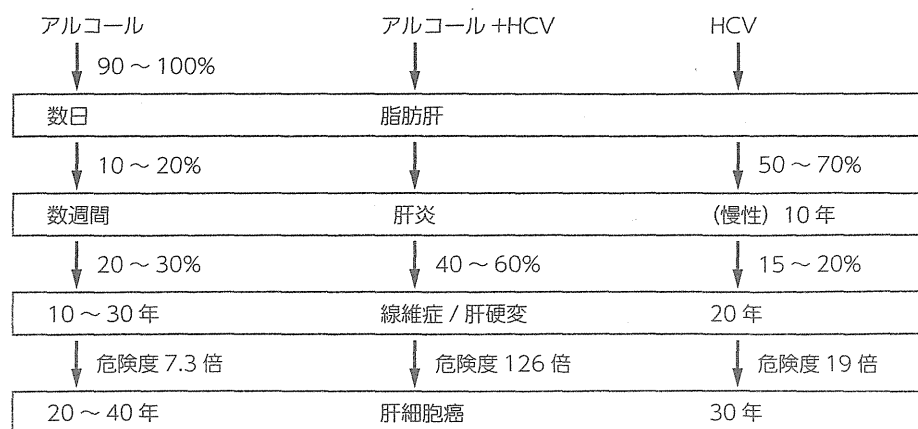


図 2 アルコール性肝障害、C 型肝炎、ならびにその合併による自然経過 (文献 3 より作成図)

そのバランスは重要な役割を担っている。

肥満や肝の脂肪化は、肝線維化や発癌のリスクを高める独立した因子であることが報告されている。そのため、肥満や脂肪肝の抑制は肝発癌の抑制にもつながる可能性があり、積極的な生活指導が望まれる。

過剰飲酒による ウイルス性肝炎の増悪

HCV 感染、過剰飲酒ともに肝機能障害をきたすが、図 2 に示したように、HCV の自然経過としては 50~70% が慢性肝炎に移行し、約 20 年の経過で 15~20% が肝硬変の状態に移行する³⁾。HCC に移行する危険度は非感染者の 19 倍程度である。一方、過剰飲酒者のうち 10~20% がアルコール性肝炎に移行する。重度の肝炎をきたさずに線維化が進み、肝線維症から肝硬変に至る例を合わせ、20~30% がアルコール性肝硬変に至る。HCC に移行する危険度は 1 日 40 g (ビール 2 本程度) 以下の場合に比べ、過剰飲酒者は 7 倍程度である。しかし、HCV 感染者が大量飲酒を続けると、40~60% が肝硬変に至り、HCC への移行危険率は 126 倍となり、相乗的に危険度が増すことがわかる。

HCV 感染患者の肝硬変移行率は、飲酒により著明に増加する (図 3)⁴⁾。

アルコール性肝障害 (肝炎ウイルス + アルコール性のカテゴリーを含む) の全国調査が 2001~2002 年に行われ、アルコール性肝硬変においては約半数 (51%) において肝炎ウイルスが関与しており、大酒家における HCC では約 80% の症例で肝炎ウイルスマーカーが陽性であることが明らかになった⁵⁾。HCV 感染者が大量飲酒した場合の変化としては、HCV のウイルス量は飲酒量とともに増加し、特に週に 70 g (1 日平均日本酒換算で 0.5 合程度) 以上飲酒する群と以下の群で有意な差がある (図 4)⁶⁾。しかし、HCV のウイルス量は 4 カ月の節酒または断酒により、著明に低下する。過剰飲酒は肝脂肪化やインスリン抵抗性を増強することが知られており、肥満、糖尿病と同様にこれらの機序で HCV ウイルス量の増加をきたすと考えられるが、さらに細胞性免疫の低下なども関与する可能性がある。

近年、アルコール性肝硬変における肝炎ウイルス陽性率は、徐々に低下してきている。2007~2008 年度の調査では、アルコール単独のものは微増しているのに対し、ウイルス性合併例は 1998 年度の 15.3% から 6.2% と激減し、ウイルス合併は 3 割程度まで減少していた (図 5)⁷⁾。この比率は住民健診でのウイルス肝炎マーカー測定開始以降に低下傾向にあり、肝炎ウイルス陽性の認知により、

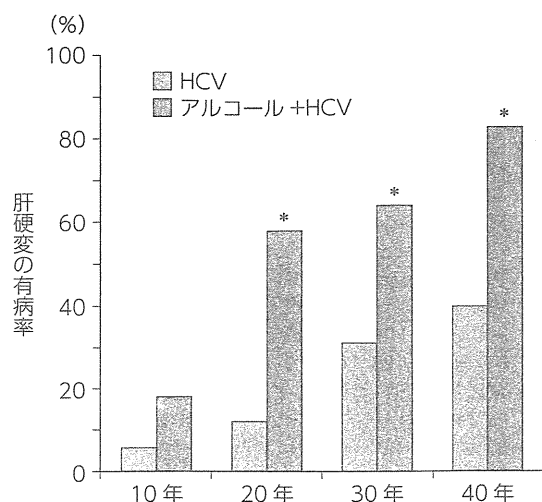


図3 C型肝炎患者の飲酒による肝硬変移行率の変化(文献4より引用・改変)

*: $p < 0.01$ (by chi-square test)

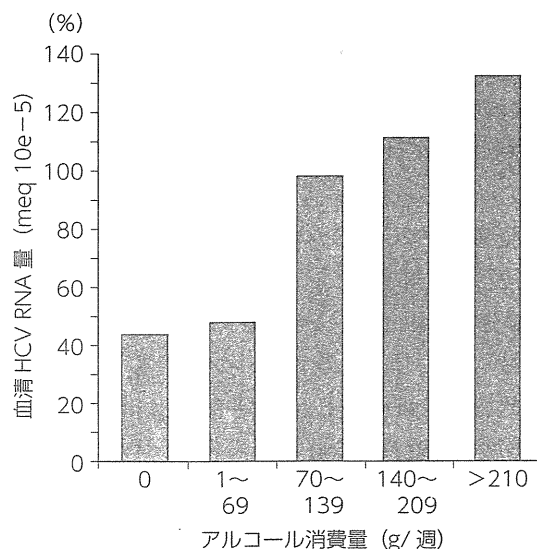


図4 飲酒量と血清HCV量の関係(文献6より引用・改変)

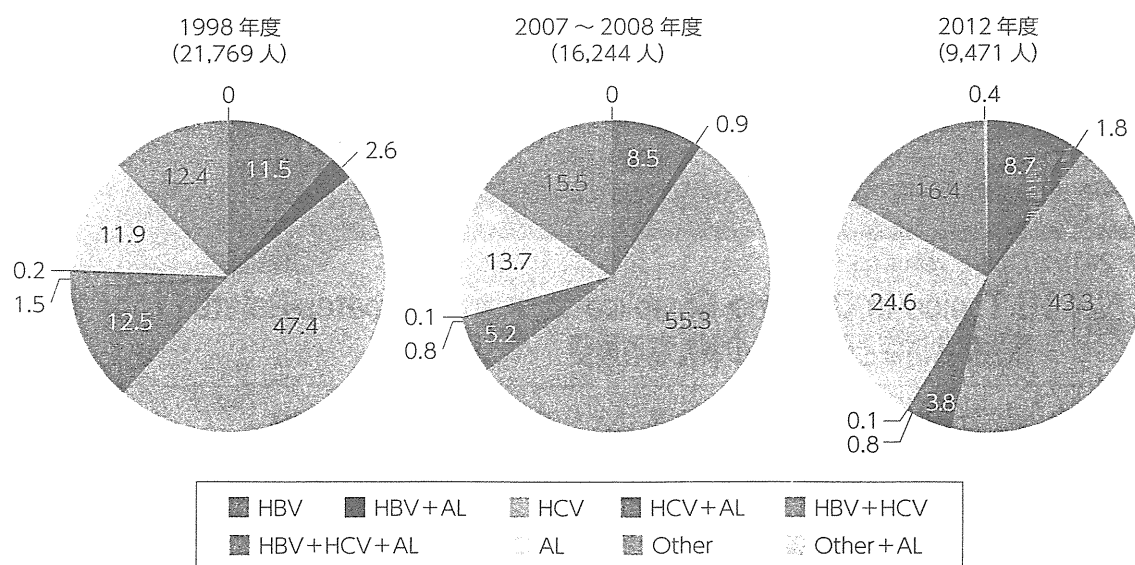


図5 肝硬変の成因別実態(%、文献7より)

HBV: B型肝炎ウイルス, HCV: C型肝炎ウイルス, AL: アルコール

陽性者の禁酒または節酒が進んだことが大きいと考えられる。また、肝炎ウイルス感染者は医療機関受診率が高いため、医療関係者からの節酒・禁酒指導が行き届いてきたと推察される。しかし、2012年度の厚生労働省の研究班での調査では、純粋なアルコール性肝硬変は24.6%と著明に増加し、アルコール性+ウイルス性肝硬変の割合も依然とし

て全肝硬変の5.7%を占める(図5)⁷⁾。ウイルス性合併アルコール性肝硬変の問題は、今後も重要な問題であり、啓発活動を続けていかなければならない。

IFNによるC型肝炎の治療効果をみても、過剰飲酒は肥満同様にその治療反応性を低下させる²⁾。禁酒者ではIFNのresponderがnon-responder

より多いのに対し、飲酒継続者では non-responder のほうが多く、responder の率は飲酒量に比例して減少することも知られている。したがって、IFN 治療に際しては、禁酒を行う必要がある。

アルコール性肝障害を伴った HCV による HCC の発症年齢は、HCV 単独より約 10 年早く、大量飲酒と C 型肝炎ウイルスの組み合わせは、肝発癌を促進する因子としても重要である^{3,8)}。C 型肝炎においてコア蛋白も酸化ストレスを誘導するが、大量飲酒に伴うミトコンドリア障害や酸化ストレスのさらなる増強が直接的な肝細胞障害やウイルス量の増加に関与して、アルコール多飲者で高率に肝障害が進展すると考えられる(図 1)。また、過剰飲酒による鉄吸収を調節する hepcidin 産生の抑制を介した肝への鉄沈着やアポトーシスなどの関与も示唆されている³⁾。

文献

- 1) Macaluso FS, et al: Metabolic factors and chronic hepatitis C: A complex interplay. Biomed Res Int **2013**: 564645, 2013
- 2) Asselah T, et al: Hepatitis C: Viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. Liver Int **30**: 1259-1269, 2010
- 3) Mueller S, et al: Alcoholic liver disease and hepatitis C: A frequently underestimated combination. World J Gastroenterol **15**: 3462-3471, 2009
- 4) Wiley TE, et al: Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology **28**: 805-809, 1998
- 5) 堀江義則, 他: わが国のアルコール性肝障害の現状についての検討. 日アルコール・薬物医学会誌 **39**: 505-510, 2004
- 6) Pessione F, et al: Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. Hepatology **27**: 1717-1722, 1998
- 7) 堀江義則: 平成 25 年度厚生労働科学研究「WHO 世界戦略を踏まえたアルコールの有害使用対策に関する総合的研究」班(主任研究者: 樋口 進)報告書, 2014
- 8) Yamagishi Y, et al: Hepatocellular carcinoma in heavy drinkers with negative markers for viral hepatitis. Hepatol Res **28**: 177-183, 2004

糖尿病診療マスター

1部定価: 本体2,700円+税
年間購読 好評受付中!
電子版もお選びいただけます

▶ 2015年1月号 [Vol.13 No.1]

特集

10 Topics in Diabetic Complications and Diabetes-Related Diseases —糖尿病合併症と関連疾患の新たな展望

特集記事

■糖尿病網膜症

診断と治療における進歩、今後の展望 / 今泉寛子

■糖尿病腎症

診断と治療における進歩、今後の展望

/ 北田宗弘、古家大祐

■糖尿病神経障害

診断と治療における進歩、今後の展望 / 佐々木秀行

■糖尿病足病変と末梢動脈疾患

診断と治療における進歩と将来展望 / 浦澤一史

■糖尿病患者における非アルコール性脂肪性肝疾患 (NASH/NAFLD)

診断と治療における現状と今後の展望

/ 守屋 聡、前田 慎

■糖尿病患者における認知症

診断と治療における進歩、今後の展望 / 櫻井 孝

■糖尿病患者における骨粗鬆症

診断と治療における現状と今後の展望

/ 山本昌弘、杉本利嗣

■糖尿病患者におけるうつ病

うつ病併存症例を診療するための方策と現状の課題

/ 峯山智佳

■糖尿病患者における歯周病

診断と治療における進歩、今後の展望

/ 長澤敏行、辻 昌宏、古市保志

■糖尿病患者におけるがん

2つの病いを抱える人を支えるために知っておくべきこと

/ 大橋 健



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



Original Article

Hepatocellular carcinoma based on cryptogenic liver disease: The most common non-viral hepatocellular carcinoma in patients aged over 80 years

Katsutoshi Tokushige,¹ Etsuko Hashimoto,¹ Yoshinori Horie,² Makiko Taniai¹ and Susumu Higuchi³

¹Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, ²Department of Internal Medicine, Sanno Hospital, International University of Health and Welfare, Tokyo, and ³National Hospital Organization Kurihama Alcoholism Center, Kanagawa, Japan

Aim: To clarify the clinical features of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) with cryptogenic liver diseases, we analyzed the data from a nationwide survey in Japan.

Methods: The survey was conducted in 2009. The factors examined included age and underlying liver diseases: alcoholic liver disease (ALD; $n = 991$), non-alcoholic fatty liver disease ($n = 292$), modest alcohol intake (intake between 20 and 70 g/day, $n = 214$) and cryptogenic liver diseases ($n = 316$). We compared the clinical features of cryptogenic HCC among patient-age subgroups.

Results: HCC with ALD etiology was most common among the non-viral HCC patients under 80 years old; for those aged 80 years or older, cryptogenic HCC was the most common etiology. Among the cryptogenic HCC patients, the body mass index values and the prevalences of liver cirrhosis (LC) and

diabetes mellitus (DM) were significantly lower in the 80 years or older group versus the 50–79 years group. In the 80 years or older group, 28% of the patients developed HCC without cirrhosis, obesity and DM.

Conclusion: In the HCC patients aged 80 years and over, the etiology of most of the non-viral HCC cases was classified as cryptogenic. In light of our finding that the prevalences of obesity, DM and LC in the 80 years or older group of cryptogenic HCC patients were significantly lower those in the younger patients, it is apparent that analyses of HCC cases must take age differences into account.

Key words: cryptogenic liver disease, diabetes mellitus, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, old age

INTRODUCTION

PRIMARY LIVER CANCER is the fifth most common cancer worldwide, and the third most common cause of cancer mortality.^{1–3} According to the most recent nationwide Japanese registry data, primary liver cancer ranked fourth for men and sixth for women as a cause of death from malignancy.⁴ Several recent Japanese surveys of hepatocellular carcinoma (HCC) studies have shown that the underlying liver diseases for HCC have changed; the incidence of hepatitis C virus (HCV)-related HCC has gradually decreased to approximately

60–70%, whereas the incidence of HCC associated with non-viral chronic liver disease has gradually increased to approximately 15–25%.^{5–8} Among the cases of non-viral HCC, alcoholic liver disease (ALD)-HCC was found to account for 43–51% of cases, followed by unknown etiology liver disease HCC (18–35%) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-HCC (13–28%).^{6–8}

Non-alcoholic fatty liver disease is usually defined by a daily alcohol consumption of less than 20 g in women and less than 30 g in men, because ALD can occur above these thresholds.^{9,10} However, there is no clear consensus regarding the threshold alcohol consumption for defining NAFLD and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and because the definitions are not clear, it is difficult to summarize the etiological analyses of liver disease underlying non-viral HCC.

To clarify the etiology of HCC in Japanese patients with non-viral liver disease, we performed a nationwide

Correspondence: Dr Etsuko Hashimoto, Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan. Email: drs-hashimoto@mti.biglobe.ne.jp

Received 13 April 2014; revision 3 June 2014; accepted 9 June 2014.

survey of HCC patients in 2009.⁸ We studied the clinical features of HCC patients with NAFLD, ALD (alcohol consumption, ≥ 70 g/day) and chronic liver disease of unknown etiology. We divided the cases of unknown etiology HCC into two subgroups: no alcohol intake group (alcohol consumption, < 20 g/day) and modest alcohol intake group (alcohol consumption, 20–70 g/day).

We found that among the non-viral HCC cases, ALD-HCC was the most common etiology, and we observed that the patients in the ALD-HCC group were the youngest and showed the lowest percentage of females. The patients in the modest alcohol intake HCC group showed the same tendencies as the ALD-HCC patients regarding sex, body mass index (BMI), prevalence of lifestyle-related disease, and liver function. We reported that a modest intake of alcohol may have a more significant role in hepatic carcinogenesis than is presently thought.

In the present study, we focused on the clinical features and pathogenesis of HCC patients who reported consuming no alcohol and those who had cryptogenic HCC. In our experience, it is not rare that patients over 80 years old develop HCC in normal liver with no etiology (unpubl. data). To investigate the characteristics of cryptogenic HCC, we focused on age. First, we assessed the etiologies of non-viral HCC patients divided into 10-year age subgroups, and then we compared the clinical features of the cryptogenic HCC patients in the different age subgroups.

METHODS

IN 2009, WE conducted a nationwide survey of patients who received a diagnosis of HCC in Japan. We sent questionnaires to all of the hospitals in Japan that are approved by the Japanese Society of Gastroenterology, asking about the etiology of their HCC cases, and we sent case cards for ALD-HCC, NAFLD-HCC, modest alcohol intake HCC and cryptogenic HCC cases. We asked for data on all patients who were diagnosed with HCC between April 2006 and March 2009.

A total of 115 hospitals across the country responded to the questionnaire and provided case cards. These institutions are listed in Appendix I. The present retrospective study was conducted according to the Declaration of Helsinki (2000 version). We enrolled 14 530 patients with a clinical and/or histological diagnosis of HCC. Among these patients, 2299 (15.8%) were diagnosed as having non-hepatitis B virus (HBV), non-hepatitis C virus (HCV)-HCC and we analyzed their case cards.

All patients with non-viral HCC were shown to be negative for hepatitis B surface antigen and for anti-HCV antibody and/or HCV RNA by polymerase chain reaction analysis.

Among the 2299 non-viral HCC patients, we excluded the cases of 274 patients because their clinical data, such as the amount of alcohol intake and laboratory data, were not sufficient for the analysis (Fig. 1). We categorized each of the remaining 2025 non-viral HCC patients into one of five groups according to the etiology of their HCC: (i) ALD-HCC; (ii) NAFLD-HCC; (iii) modest alcohol intake HCC; (iv) cryptogenic HCC; and (v) miscellaneous disease.

Alcoholic liver disease (ALD-HCC group, $n = 991$) was diagnosed according to the modified criteria proposed by Takada *et al.*,¹¹ and the alcohol consumption in ALD was defined as habitual alcohol consumption over 70 g daily. The diagnosis of NAFLD ($n = 292$) was based on the following criteria: (i) detection of hepatic steatosis (or steatohepatitis) by liver biopsy or imaging; (ii) intake of less than 20–30 g of ethanol daily (as confirmed by the attending physician and family members in close contact with the patient); and (iii) the appropriate exclusion of other liver diseases.^{8,12,13} “Modest intake of alcohol” ($n = 214$) was defined as unknown liver disease with alcohol consumption of 20–70 g/day. “Cryptogenic HCC” was defined as unknown liver disease without steatosis by imaging modalities or liver biopsy among patients

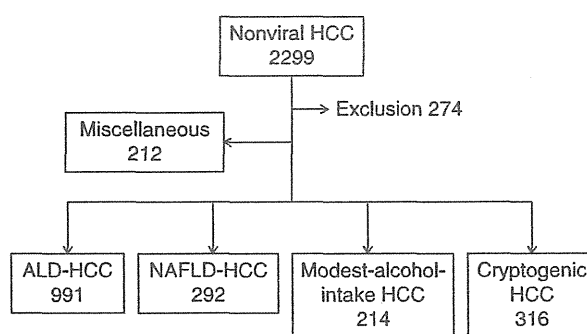


Figure 1 The cases of 2299 patients with non-viral HCC were collected by a national survey in Japan, and the cases of 274 patients were excluded because of incomplete clinical data. We analyzed the cases of the remaining 991 patients with ALD-HCC, 292 with NAFLD-HCC, 214 with modest-alcohol-intake HCC, and 316 with cryptogenic HCC; the underlying causes of the other 212 patients were classified as miscellaneous disease. ALD, alcoholic liver disease; HCC, hepatocellular carcinoma; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease.

with alcohol consumption of less than 20 g/day. Many miscellaneous diseases were excluded, such as congestive disease, metabolic disease (e.g. Wilson's disease, hemochromatosis), primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. The final diagnosis of HCC and the assessment of etiology were conducted at each participating institution.

Etiologies of non-viral HCC divided by 10-year age subgroups

To elucidate the etiological characteristics of the non-viral HCC cases, we investigated the deviations of the following four non-viral HCC groups: ALD-HCC, NAFLD-HCC, modest alcohol intake HCC and cryptogenic HCC. We divided these patients into five subgroups according to age in 10-year increments: less than 50, 50–59, 60–69, 70–79 and 80 years or older. We compared the number of patients and the percentages of these groups against the total population of non-viral HCC patients.

Characteristic features of cryptogenic HCC: comparison of age-dependent groups

We also divided the group of 316 cryptogenic HCC patients into three broader age subgroups and compared their clinical data: (i) less than 50 years old ($n = 7$); (ii) 50–79 years old ($n = 216$); and (iii) 80 years and over ($n = 93$).

Obesity is defined by the Japanese Obesity Association criteria as a BMI of more than 25 kg/m².¹⁴ For the present patient population, the diagnosis of type II diabetes mellitus (DM) was based on the World Health Organization (WHO) criteria.¹⁵ Dyslipidemia was diagnosed if the patient was currently on lipid-lowering medications, or if the patient had shown elevated serum levels of total cholesterol (>220 mg/dL) and/or triglycerides (>150 mg/dL) on at least three occasions. Hypertension was diagnosed if the patient was receiving antihypertensive therapy or had a recorded blood pressure of more than 140/90 mmHg on at least three occasions.

Liver cirrhosis (LC) was diagnosed on the basis of histological biopsy findings, laparoscopy or abdominal imaging (left lobe hypertrophy with splenomegaly, nodular changes in the liver surface) and laboratory findings (lower platelet count, albumin level and/or prolonged prothrombin time) compatible with LC. Clinical findings of esophageal varices, ascites and/or hepatic encephalopathy were also taken into account.

The following laboratory parameters were measured: albumin, total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyltransferase (GGT), fasting blood sugar, hemoglobin A1c (HbA1c), platelet count, prothrombin time (PT), des- γ -carboxyprothrombin (DCP) and α -fetoprotein (AFP).

Statistical analysis

The statistical analyses were performed with SPSS version 13.0 J software (SPSS, Tokyo, Japan). Data are shown as the mean \pm standard deviation (SD) or as percentages. The Mann-Whitney *U*-test or the χ^2 -test were used to compare data between the 50–79 years and 80 years or older subgroups of the cryptogenic HCC patients. $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Etiologies of non-viral HCC in the 10-year age subgroups

THE DISTRIBUTION OF the patients with ALD-HCC, NAFLD-HCC, modest alcohol intake HCC and cryptogenic HCC divided by each 10-year age subgroup is shown in Figure 2(a). Among the patients under 70 years old, the number of ALD-HCC cases was markedly higher in each of the three under 70 years age groups compared to NAFLD-HCC, modest alcohol intake HCC and cryptogenic HCC. In contrast, among the patients aged 80 years or older, cryptogenic HCC was the most common etiology.

Among the patients with ALD-HCC, the age-grouped numbers of patients peaked at 60–69 years old, with a mean \pm SD age of 67.1 ± 9.10 years, whereas in each of the groups of patients with NAFLD-HCC (71.6 ± 8.4 years), modest alcohol intake HCC (70.4 ± 9.0 years) and cryptogenic HCC (74.1 ± 10.2 years), the ages of the three groups peaked at 70–79 years old, respectively.

Figure 2(b) shows the percentages in the four non-viral HCC groups (ALD-HCC, NAFLD-HCC, modest alcohol intake HCC and cryptogenic HCC). Among the patients under 70 years old, ALD-HCC accounted for approximately 70% of the cases; among the patients 70 years old or older, this percentage was markedly decreased, and the percentage of NAFLD-HCC cases was slightly increased. Among the patients over 70 years old, the percentage of cryptogenic HCC cases was markedly increased.

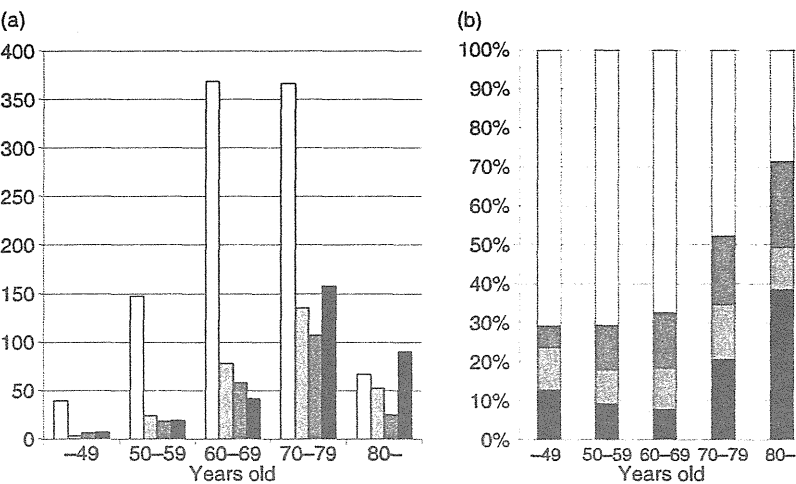


Figure 2 (a) Distribution of the patients in the four non-viral HCC groups (ALD-HCC, NAFLD-HCC, modest alcohol intake HCC and cryptogenic HCC). Among the patients under 70 years old, ALD-HCC was the most common etiology; among the patients aged 80 years or older, cryptogenic HCC was the most common etiology. (b) The percentages in the four non-viral HCC groups. □, ALD-HCC; ▨, NAFLD-HCC; ▤, modest alcohol intake HCC; ■, cryptogenic HCC. ALD, alcoholic liver disease; HCC, hepatocellular carcinoma; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease.

Cryptogenic HCC cases classified by age

Table 1 shows the clinical characteristics and HCC features among the three age groups of less than 50 years, 50–79 years and 80 years or older. As there were only seven patients in the less than 50 years group, we performed the statistical analysis between the 50–79 years group ($n = 216$) and the 80 years or older group ($n = 93$).

Table 1 Characteristic features among age-dependent groups in cryptogenic HCC

	(1) <50 years old ($n = 7$)	(2) 50–79 years old ($n = 216$)	(3) ≥ 80 years old ($n = 93$)	P-value* (2 vs 3)
Age (year)	36.0 \pm 11.9	71.2 \pm 6.8	84.0 \pm 3.4	
Sex (female)	49%	54%	63%	NS
Obesity (BMI, >25 kg/m ²)	0%	42%	33%	NS
BMI (kg/m ²)	19.2 \pm 3.3	24.5 \pm 4.64	23.2 \pm 3.9	0.037
DM	14%	45%	33%	0.048
Hypertension	0%	44%	53%	NS
Dyslipidemia	0%	14%	19%	NS
Liver cirrhosis	0%	62%	49%	0.048
Albumin (g/dL)	4.1 \pm 0.4	3.5 \pm 0.7	3.6 \pm 0.7	NS
Total bilirubin (mg/dL)	1.0 \pm 0.5	1.2 \pm 1.2	1.2 \pm 2.0	NS
AST (IU/L)	38 \pm 15.9	62 \pm 68.0	61 \pm 55.1	NS
ALT (IU/L)	48 \pm 27.2	41 \pm 48.1	38 \pm 35.5	NS
GGT (IU/L)	95 \pm 109.3	155 \pm 215.5	107 \pm 110.8	NS
FBS (mg/dL)	110 \pm 50.2	124 \pm 52.1	119 \pm 49.1	NS
HbA1c (%)	5.3 \pm 0.4	6.0 \pm 1.4	5.7 \pm 0.9	NS
Platelet count ($\times 10^4$ /mm ³)	22.7 \pm 6.6	15.6 \pm 8.9	17.1 \pm 9.4	NS
PT (%)	98 \pm 17.5	79 \pm 16.8	85 \pm 16.8	0.008
AFP (ng/mL)	11 779 \pm 22 849	8586 \pm 57 379	6903 \pm 30 775	NS
DCP (ng/mL)	1460 \pm 3373	16 550 \pm 87 884	69 666 \pm 45 294	NS
HCC size (mm)	66.2 \pm 50.5	47.4 \pm 37.8	56.3 \pm 67.4	0.076
No. of HCC	5.5 \pm 4.9	2.9 \pm 3.3	2.4 \pm 2.9	0.066

Expressed as the mean \pm standard deviation.

*P-value, comparison between 50–79 years age group and ≥ 80 years group.

AFP, α -fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; DCP, des- γ -carboxyprothrombin; DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood sugar; GGT, γ -glutamyltransferase; HbA1c, hemoglobin A1c; HCC, hepatocellular carcinoma; NS, not significant; PT, prothrombin time.

In terms of sex, the percentage of female patients was not significantly different between the two age groups. The BMI values of the 80 years or older group were significantly lower (23.2 ± 3.9 in the ≥ 80 years group vs 24.5 ± 4.6 in the 50–79 years group, $P = 0.037$). The prevalence of DM in the 80 years or older group was also significantly lower (33% in the ≥ 80 years group vs 45% in the 50–79 years group, $P = 0.048$).

The percentages of hypertension and dyslipidemia were not significantly different between the two age groups. The frequency of cirrhosis in the 80 years or older group was significantly lower (49% in the ≥ 80 years group vs 62% in the 50–79 years group, $P = 0.048$). In the 80 years or older group, 28% of the patients developed HCC without cirrhosis, obesity and DM.

The levels of serum albumin, total bilirubin, AST and ALT levels were similar between these two age groups. The serum GGT, fasting blood sugar and HbA1C levels were all slightly higher in the 50–79 years group, but the differences were not significant. The platelet count was slightly lower in the 50–79 years group. The percentage of prothrombin time in the 80 years or older group was significantly higher (mean PT%, 85% in the ≥ 80 years group vs 79% in the 50–79 years group, $P = 0.008$). The serum AFP and DCP levels were similar between the two groups. The maximum size of the HCC lesion in the 50–79 years group tended to be small, and the number of HCC tended to be larger.

We also investigated the clinical data of the patients with cryptogenic HCC as classified in the five age-dependent groups (<50, 50–59, 60–69, 70–79 and ≥ 80 years), shown in Table S1. The largest number of patients with cryptogenic HCC was in the 70–79 years group. The 50–59 years group of patients had clinical features similar to those of the less than 50 years group. The clinical features of the 60–69 years group were similar to those of the 70–79 years group. In the group of cryptogenic HCC patients aged 80 years or older, compared to the 70–79 years patients, the prevalences of LC and DM were significantly lower, the BMI values were significantly lower, and the PT values were significantly higher. There were no significant differences in clinical features between the 80 years or older group and the other age groups.

DISCUSSION

WE FOUND SEVERAL clinical characteristics of cryptogenic HCC that were related to age: (i) in the patients aged 80 years or older, cryptogenic HCC was the most common etiology among the non-viral

HCC etiologies; and (ii) quite a few of the cases of HCC did not arise from obesity, DM or LC, especially in the 80 years or older group.

The etiology of cryptogenic HCC could include “burnt-out” NASH, occult HBV infection, HBV carriers with previous seroconversion to hepatitis B surface antigens and “burnt-out” autoimmune hepatitis. In the nationwide survey study used here, each hospital’s gastrointestinal specialist conducted the final diagnosis of etiology. In the present study, we believe that the cases of cryptogenic HCC with obesity or DM did not have enough evidence of NASH, mild obesity or short history of DM. To exclude the possibility of including burnt-out NASH in the etiology of cryptogenic HCC, we compared the clinical features between the cryptogenic HCC patients with neither obesity nor DM and the cryptogenic HCC patients with obesity and/or DM. We found that except for the between-group differences in the prevalences of DM and hypertension and the difference in BMI, HbA1C and fasting blood sugar, no other clinical data were significantly different between these two groups (Table S2).

Both our and previous national surveys demonstrated that ALD is the most common disease among non-viral liver diseases in Japan.^{5–7} However, according to the present study’s detailed analysis, we found that the etiologies of HCC differed among the non-viral HCC patients by age: in the patients aged 80 years or older, cryptogenic HCC was the most common etiology of HCC.

It is well known that age and liver fibrosis are the most important risk factors for the development of HCC.^{16,17} Obesity and DM also have been shown to be risk factors for HCC in both large cohort and experimental studies.^{18,19} The increased risk of HCC associated with obesity and DM is probably due to two factors: the increased prevalence of NAFLD and the carcinogenic potential of obesity and DM. The most interesting finding of the present study was that the prevalences of obesity, DM and LC in the 80 years or older group of cryptogenic HCC patients were lower than those in the 50–79 years group. In this oldest group, 51% of the patients developed HCC without cirrhosis, and 28% developed HCC without cirrhosis, obesity and DM.

There were only seven patients in the cryptogenic HCC group under 50 years old. These patients had no risk factors for the development of HCC, such as LC and DM. Their HCC might have been associated with hepatoblastoma or genetic factors and occult HBV infection. Kato *et al.* reported that HBV genotype B may be associated with HCC in young (<50 years old)

Taiwanese.²⁰ However, in the present study's survey, we did not assess the prevalence of the hepatitis B core antibody due to the survey format. The group under 50 years old was a rather special group. Because a nationwide survey was used to query multiple institutions, we did not obtain further details of these patients; further investigation is needed to examine this group.

In summary, our data suggested that in the elderly, especially in those 80 years or older, there is a possibility of HCC arising even in the absence of risk factors for HCC. This phenomenon may be associated with elderly individuals' decreased immune defenses against cancer, DNA damage and gene mutations.^{21,22} Our results may have significant implications for the future, when there is expected to be a very large increase in the elderly population in Japan and around the world.

ACKNOWLEDGMENT

THIS WORK WAS supported in part by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

REFERENCES

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
- 2 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557–76.
- 3 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
- 4 Journal of Health and Welfare Statistics. Health and Welfare Statistics Association. 2013. Japan. 60, 51–75.
- 5 Ikai I, Arai S, Okazaki M *et al.* Report of the 17th nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007; 37: 676–91.
- 6 Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M, Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2010; 45: 86–94.
- 7 Suzuki Y, Ohtake T, Nishiguchi S *et al.* Survey of non-B, non-C liver cirrhosis in Japan. *Hepatol Res* 2013; 43: 1020–31.
- 8 Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Taniai M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1230–7.
- 9 Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F *et al.* Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112–7.
- 10 O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307–28.
- 11 Takada A, Tsutsumi M. National survey of alcoholic liver disease in Japan (1968–91). *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 509–16.
- 12 Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202–19.
- 13 Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 2: 3–20.
- 14 Matsuzawa Y, Inoue S, Ikeda Y *et al.* New diagnosis and classification of obesity. *J Jpn Soc Study Obes* 2000; 6: 18–28. (In Japanese.)
- 15 Mannucci E, Bardini G, Ognibene A, Rotella CM. Comparison of ADA and WHO screening methods for diabetes mellitus in obese patients. *American Diabetes Association. Diabet Med* 1999; 16: 579–85.
- 16 Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (Suppl 2): 3–8.
- 17 Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M *et al.* Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44 (Suppl 19): 89–95.
- 18 El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460–8.
- 19 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–38.
- 20 Kato JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554–9.
- 21 Bonafe M, Barbi C, Storci G *et al.* What studies on human longevity tell us about the risk for cancer in the oldest old: data and hypotheses on the genetics and immunology of centenarians. *Exp Gerontol* 2002; 37: 1263–71.
- 22 Maynard S, Schurman SH, Harboe C, de Souza-Point NC, Bohr VA. Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis* 2009; 30: 2–10.

APPENDIX I

A TOTAL OF 115 hospitals across the country responded to the questionnaire and provided case cards in the present study: Hakodate City Hospital, Harada Hospital, Oji General Hospital, Hokkaido P.W.F.A.C Engaru-Kosei General Hospital, Dohkohkai Hospital, Hirosaki University School of Medicine and