

## 第1部 論文集

## 総説

# 世界および日本の 肝内・肝外胆管がんの動向とその要因

歌田真依<sup>1\*</sup> 大野ゆう子<sup>2</sup> 玉木朋子<sup>3</sup> 祖父江友孝<sup>4</sup> 圓藤吟史<sup>5</sup>

放射線影響研究所 疫学部<sup>1</sup>

大阪大学大学院 医学系研究科 保健学<sup>2</sup>

三重大学 医学部看護学科 成人・精神看護学講座<sup>3</sup>

大阪大学大学院 医学系研究科 環境医学<sup>4</sup>

労働科学研究所<sup>5</sup>

本研究は大阪大学大学院医学系研究科保健学に在籍中に遂行したものである

## 要旨

わが国において、肝内胆管がんの死亡率および罹患率は諸外国と同様に増加傾向であるが、女性の罹患率は1990年代後半から横ばいになってきている。一方、肝外胆管がんの死亡率は男女共に1990年代前半まで増加した後、諸外国と同様に減少に転じ、罹患率は男性で全観察期間を通して横ばい、女性で1990年代半ばまで横ばいの後、減少に転じた。胆管がんのリスク因子である胆石症、胆管炎などの変化とあわせて動向を観察する必要がある。

## 1. 世界における肝内胆管がんと肝外胆管がんの動向

国際的に肝内胆管がんの死亡率は増加し、肝外胆管がんの死亡率は減少している<sup>1-4)</sup>。世界保健機関 (World Health Organization, WHO) のデータベースを用いた諸国の年齢調整死亡率 (世界人口で調整) の報告値を図1、図2に示す<sup>1,2)</sup>。肝内胆管がんの1970年代から1990年代における諸国の死亡率の推定年間変化率は、男性が+6.9

±1.5%、女性が+5.1 ± 1.0%である<sup>4)</sup>。肝内胆管がんの死亡率の増加には、画像診断技術の向上や死因分類の変化が影響している可能性があるが、これらが原因だとすれば、新しい技術や分類が普及された後、死亡率は横ばいになると推察される。しかし日本を除く諸国で一貫した増加傾向がみられていることから、これらのみが原因ではないと考えられる<sup>2)</sup>。一方で、わが国では1990年代から2000年にかけて死亡率が急激に増加し、2000年以降は顕著な増

加がみられない。後述するように、わが国における1990年代から2000年にかけての死亡率の急増は、1995年に国際疾病分類(International Classification of Diseases, ICD)および死亡診断書が改訂されたためであり、この人工的な変化が2000年以降は収束し、死亡率が横ばいになったと推察される。以上のことから、診断技術の向上や死因分類の変化といった人工的な要因以外に、肝内胆管がんのリスク因子に地域差があり、わが国を除く諸外国の一貫した罹患率の増加に影響している可能性がある。

肝外胆管がんの1970年代から1990年代における諸国の死亡率の推定年間変化率は、男性が $-0.3 \pm 0.4\%$ 、女性が $-1.3 \pm 0.4\%$ である<sup>4)</sup>。わが国の死亡率の動向は諸外国

と一致しているが、図2に示すように、肝外胆管がんの死亡率が顕著に高い。この理由は明らかでないが、肝外胆管がんの罹患率は人種や民族で差があることから<sup>5)</sup>、後述するリスク因子の地域差に加え、遺伝的素因が関連している可能性がある。

一方、罹患率は、イギリスでは肝内胆管がんは増加、肝外胆管がんは減少し<sup>6-8)</sup>、アメリカでは肝内胆管がんと肝外胆管がん共に概ね増加している<sup>3, 5, 9)</sup>。対象期間や年齢調整の基準人口が異なるため、直接比較することはできないが、それぞれの報告に示された年齢調整罹患率のうち、値が本文もしくは表中に明記されているものを表1に示す<sup>3, 7-9)</sup>。

図1. 肝内胆管がんの年齢調整死亡率 (文献1, 2のデータより著者作図)

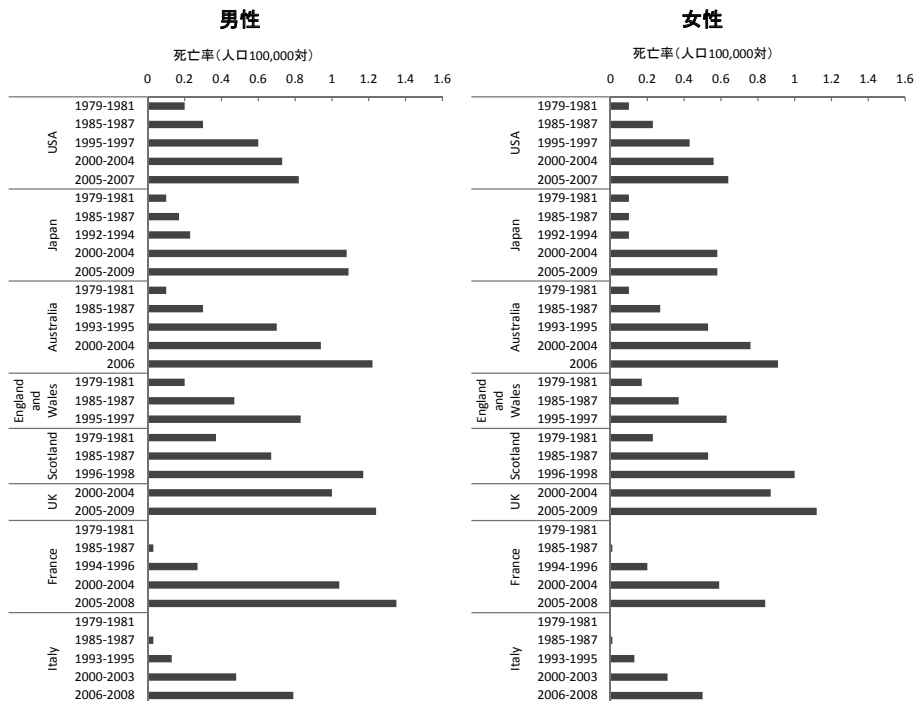
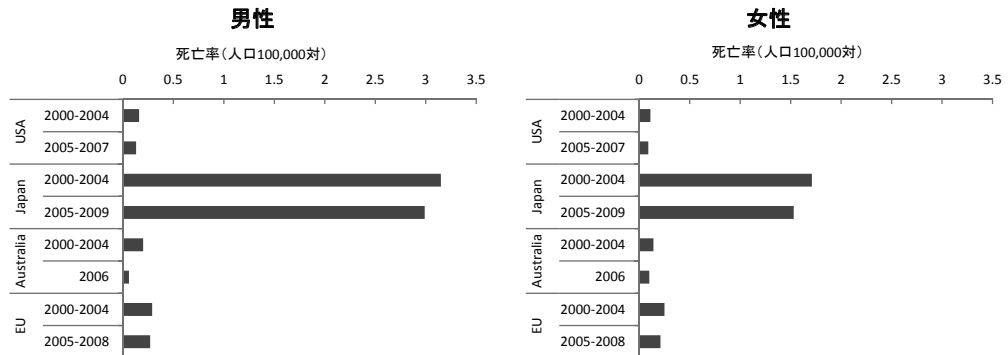


図2. 肝外胆管がんの年齢調整死亡率（文献1のデータより著者作図）



## 2. 日本における肝内胆管がんと肝外胆管がん

人口動態統計を用いたわが国の1985年から2011年までの肝内胆管がんおよび肝外胆管がんの死亡率とJoinpoint回帰による推計値を図3に示す<sup>10)</sup>。男女ともに、肝内胆管がんの死亡率は増加傾向で、肝外胆管がんの死亡率は1992年から減少傾向であることが示された。肝内胆管がん死亡率の変化率をみると、1985年から1993年までは男性で4.3%、女性で2.7%の増加であった。その後、1995年の急激な罹患率増加に伴い、1993年から1996年の変化率は男性で60.2%、女性で57.6%と極めて高かった。これは、1995年にICD第10版(ICD-10)が適用され、また死亡診断書が改訂されたためである。これによって死亡原因のコーディングが変化し、肝硬変の死亡率が減少し、肝および肝内胆管がんの死亡率が増加するといった死亡統計への影響が報告され

ており<sup>11)</sup>、ここで示した肝内胆管の死亡率の急増も、この影響を反映している。1996年以降は、男性では1.8%、女性では1.2%増加した。一方、肝外胆管がん死亡率の変化率は、1985年から1992年までは男性で4.1%、女性で3.1%の増加であり、その後、男性で-0.9%、女性で-1.9%の減少に転じた。

肝内胆管がんと肝外胆管がんの死亡率には、地域差があることが報告されている。肝内胆管がんの死亡率は、男性では北陸、女性では九州にわずかな集積がみられ<sup>12)</sup>、肝外胆管がんの死亡率は北部や東部で高い<sup>13)</sup>。したがって罹患率にも地域差があると推察される。このような場合、日本全国の罹患率を把握するために、全国がん登録で日本全国のがん罹患情報が収集されるようになるまでは、精度の高い地域がん登録を用いて、全国がん罹患モニタリング集計(Monitoring of Cancer Incidence in Japan, MCIJ)の推計方法によって地域差を補正する必要がある。長期間にわたり高

精度を維持している4県（宮城、山形、福井、長崎）の地域がん登録を用いて、1985年から2007年までの日本全国の2-3年ごとの罹患率をMCIJの方法に準じて推計した結果とJoinpoint回帰による推計値を図4に示す<sup>10)</sup>。肝内胆管がんの罹患率は男女ともに増加傾向で、肝外胆管がんの罹患率は男性では横ばい、女性では1993-1995年から減少傾向であることが示された。肝内胆管がん罹患率の変化率をみると、男性では全観察期間中9.1%増加し、女性では1985-1986年から1996-1998年まで12.9%

増加し、その後は横ばいであった。一方、肝外胆管がん罹患率の変化率は、男性では全観察期間中、横ばいであり、女性では1985-1986年から1993-1995年までは横ばいで、その後-6.3%の減少に転じた。

### 3. 肝内胆管がんと肝外胆管がんの罹患率と死亡率に影響する要因

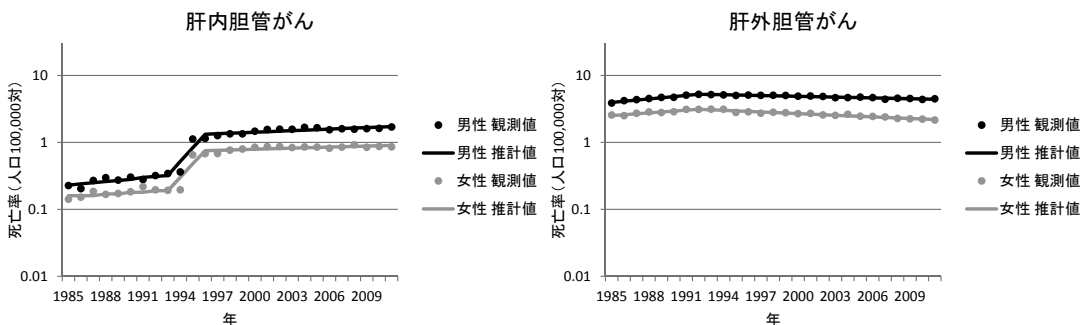
#### (1) リスク因子の変化

肝内胆管がんと肝外胆管がんのリスク因子は、胆石症、胆管炎、総胆管嚢胞、炎症

表1. 肝内胆管がんおよび肝外胆管がんの年齢調整罹患率（文献3, 7-9より）

文献番号	国	部位	性別	期間と年齢調整罹患率				
7	England and Wales	肝内胆管	男性	1971-73年		1999-01年		
			女性	0.11	0.09	1.33	1.06	
		肝外胆管	男性	0.86	0.42			
			女性	0.67	0.36			
8	England and Wales	肝内胆管	男性	1990年		2008年		
			女性	0.43	0.27	1.84	1.51	
		肝外胆管	男性	0.78	0.51			
			女性	0.62	0.39			
3	USA	肝内胆管	男女計	1973年	1997年			
				0.13	0.67			
9	USA	肝内胆管	男女計	1976-80年	1981-85年	1986-90年	1991-95年	1996-00年
				0.32	0.34	0.49	0.62	0.71

図3. 肝内胆管がんおよび肝外胆管がんの年齢調整死亡率（文献10より改変）



性腸疾患、胆汁性肝硬変、アルコール性肝疾患、糖尿病、甲状腺機能亢進症、慢性膵炎など、多くが共通している<sup>14-17)</sup>。一方、肥満、非アルコール性慢性肝疾患、喫煙、C型肝炎ウイルス感染は、肝外胆管よりも肝内胆管により強い関連がある<sup>14, 18)</sup>。特にC型肝炎ウイルス感染は、肝内胆管がんの強いリスク因子であり<sup>19, 20)</sup>、肝内胆管がんの罹患率増加に影響している可能性がある。しかし、わが国でみられた肝内胆管がんの罹患率増加の原因がC型肝炎ウイルス感染であるとすれば、男性の肝がんの罹患率と同様に、1990年代から減少に転じると考えられる<sup>21)</sup>。ただし、女性の肝がんの罹患率は1990年代から横ばいであり、C型肝炎ウイルス感染の影響には男女差がみられる<sup>21)</sup>。また、発がんの潜伏期が異なる可能性があり、今後も動向を観察する必要がある。男女差がみられるリスク因子のひとつである肥満についてみると、体格指数 (Body Mass Index, BMI) が25kg/m<sup>2</sup>以上の肥満者の割合は、男性では2010年まで増加傾向でその後横ばい、女性では減少傾向にあり、2015年における20歳以上の肥満者の割合は、男性で28.6%、女性で20.3%である<sup>22)</sup>。また、20歳以上の喫煙者の割合は男女共に減少傾向であるものの、2015年において男性で32.2%、女性で8.2%と、男女差は大きい<sup>22)</sup>。これらの肝内胆管がんのリスク因子の男女差が、男性の罹患率が増加している一方、女性では1990年代後半から横ばいになっている要因のひとつ

つである可能性がある。他のリスク因子についても検討を要する。

## (2) 診断技術の変化

肝内胆管がんの罹患率増加の一因として、CTや内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) などの画像診断の導入による診断技術の向上が考えられる。しかし、イギリスでは1980年代半ばからこれらの画像診断が導入されたものの、肝内胆管がんの罹患率の増加率に変化はなかった<sup>7)</sup>。したがって、診断技術の向上は罹患率増加の一因ではあっても、これのみが原因ではないといえる。

## (3) Klatskin 腫瘍の分類

肝門部胆管がんである Klatskin 腫瘍は、肝外胆管がんとするか、肝内胆管がんとするかの分類が難しい。Klatskin 腫瘍は、国際疾病分類腫瘍学 (International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O) の第1版では言及されておらず、1990年にWHOから出版された第2版から形態コード8162/3が与えられた。第2版では、Klatskin 腫瘍の局在部位が記載されていない場合、肝内胆管の局在コードであるC22.1を用いるように示されていた。2000年に改訂された第3版からは、肝内胆管C22.1と肝外胆管C24.0の2つが示されるようになった<sup>23)</sup>。日本で翻訳および出版されたのは、第2版が1994年、第3版が

2003年である。この期間、Klatskin 腫瘍が肝内胆管がんに分類され、肝内胆管がん罹患率の増加、肝外胆管がん罹患率の減少に影響を及ぼしている可能性がある<sup>23, 24)</sup>。ただし、わが国で2014年10月に発行された2012年改訂版のICD-O第3版では、「わが国のがん登録でのルール等の注釈」として、「クラッキン腫瘍はUICC TNM分類との関連から、原則としてC22.1の局在コードとする」と明記され、肝内胆管を局在部位とすることとしている。このようにKlatskin 腫瘍の局在部位の分類は変化しており、それぞれの期間における分類が罹患率に与える影響を検討する必要がある。

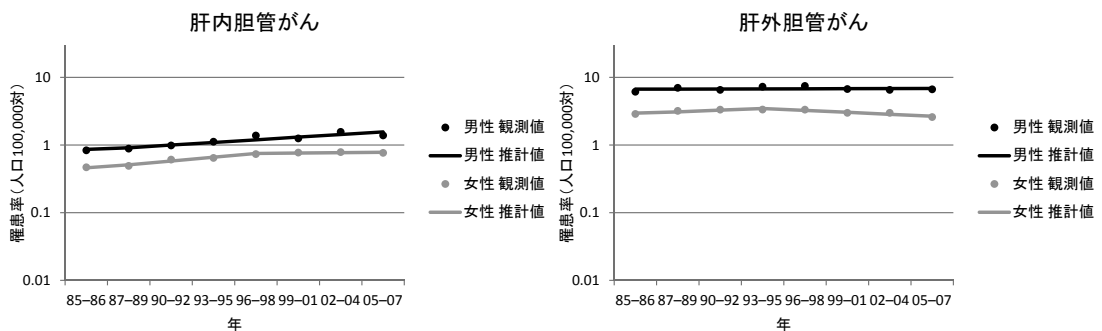
しかし、イギリスにおいて、ICD-O第2版は1995年から第3版が導入される2008年まで用いられていたが、肝内胆管がんにKlatskin 腫瘍を除外してもなお肝内胆管がんの罹患率は増加し、肝外胆管がんにKlatskin 腫瘍を含めてもなお肝外胆管がんの罹患率は減少することが明らかになっている<sup>8)</sup>。アメリカでも第2版が用いられて

いた1992年から2000年において、肝内胆管がんからKlatskin 腫瘍を除外してもなお肝内胆管がんの罹患率は増加すると報告されている<sup>25)</sup>。わが国におけるKlatskin 腫瘍の頻度や分類の影響は十分に検討されていないが、図4に示した肝内胆管がんの罹患率の動向において、第2版が用いられていた期間に顕著な変化はみられない。イギリスやアメリカと同様であれば、肝内胆管がんおよび肝外胆管がんの罹患率の動向への影響は、大きくないと考えられる。

#### (4) 化学物質への曝露

2013年に、大阪の印刷会社の労働者において胆管がん罹患と死亡が頻発していると報告され、オフセット校正印刷で用いる有機溶剤である1, 2-ジクロロプロパンやジクロロメタンの曝露が原因である可能性が示された<sup>26)</sup>。その後の研究により、1, 2-ジクロロプロパンの累積曝露との関連が示唆されたものの、未だ特定されていない化学物質が存在する可能性があり<sup>27)</sup>、さらなる

図4. 肝内胆管がんおよび肝外胆管がんの年齢調整罹患率（文献10より改変）



原因の究明が求められる。ただし、大阪府がん登録を用いた研究によると、大阪府の胆管がんの罹患率の動向に影響はみられず、印刷会社がある地域において罹患率の集積も認められない<sup>28)</sup>。したがって、これらの化学物質への曝露が罹患率および死亡率の動向に影響している可能性は、極めて低いと考えられる。

#### 4. 将来の肝内胆管がんと肝外胆管がんの動向

肝内胆管がんの罹患率および死亡率は、諸外国と同様に増加傾向であるが、女性の罹患率は1990年代後半から横ばいになっている。多くのリスク因子が肝内胆管がんと共通する肝外胆管がんにおいて、女性の罹患率が減少していることから推察すると、肝内胆管がんの罹患率も将来的には男女ともに横ばいになり、減少に転じることが予想される。

肝外胆管がんは、女性では罹患率と死亡率ともに、1990年前半のほぼ同時期から減少に転じている。一方、男性では、罹患率は横ばいであるものの、死亡率は女性と同じく1990年前半から減少しており、早期発見や治療技術の向上によって死亡率が減少した可能性が考えられる。リスク因子の変化と併せて、これらの要因を考慮し、動向をみていく必要がある。

#### 引用文献

1. Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, et al. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol.* 2013;24:1667-1674.
2. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, et al. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol.* 2002;37:806-813.
3. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology.* 2001;33:1353-1357.
4. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer.* 2002;2:10.
5. Castro FA, Koshiol J, Hsing AW, et al. Biliary tract cancer incidence in the United States-Demographic and temporal variations by anatomic site. *Int J Cancer.* 2013;133:1664-1671.
6. Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Arora S, et al. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. *Gut.* 2001;48:816-820.
7. West J, Wood H, Logan RF, et al. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971-2001. *Br J Cancer.* 2006;94:1751-1758.
8. Khan SA, Emadossadaty S, Ladep NG, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol.* 2012;56:848-854.
9. McGlynn KA, Tarone RE, El-Serag HB. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1198-1203.
10. Utada M, Ohno Y, Tamaki T, et al. Long-term trends in incidence and mortality of intrahepatic and extrahepatic bile duct cancer

- in Japan. *J Epidemiol.* 2014;24:193-199.
11. 厚生労働省. 死因分類等の改正及び死因統計に与える影響について. ([http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei95/dl/h7\\_sanko.pdf](http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei95/dl/h7_sanko.pdf)) 2015年9月1日アクセス.
  12. Kato I, Kuroishi T, Tominaga S. Descriptive epidemiology of subsites of cancers of the liver, biliary tract and pancreas in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 1990;20:232-237.
  13. Kodama K, Nakadaira H, Endoh K, et al. Geographic clustering patterns in mortality from biliary tract cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1998;89:6-11.
  14. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1221-1228.
  15. Chow WH, McLaughlin JK, Menck HR, et al. Risk factors for extrahepatic bile duct cancers: Los Angeles County, California (USA). *Cancer Causes Control.* 1994;5:267-272.
  16. Kato K, Akai S, Tominaga S, et al. A case-control study of biliary tract cancer in Niigata Prefecture, Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1989;80:932-938.
  17. Nordenstedt H, Mattsson F, El-Serag H, et al. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer.* 2012;106:1011-1015.
  18. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology.* 2005;128:620-626.
  19. Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, et al. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer.* 2000;88:2471-2477.
  20. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.* 2004;95:592-595.
  21. Tsukuma H, Tanaka H, Ajiki W, et al. Liver cancer and its prevention. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005;6:244-250.
  22. 厚生労働省. 平成25年国民健康・栄養調査報告. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h25-houkoku.pdf>) 2015年9月18日アクセス.
  23. de Martel C, Plummer M, Franceschi S. Cholangiocarcinoma: descriptive epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34:173-180.
  24. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:1049-1055.
  25. Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:873-875.
  26. Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, et al. Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med.* 2013;70:508-510.
  27. Sobue T, Utada M, Makiuchi T, et al. Risk of bile duct cancer among printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *J Occup Health.* 2015;57:230-236.
  28. Ikeda A, Miyashiro I, Nakayama T, et al. Descriptive epidemiology of bile duct carcinoma in Osaka. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:1150-1155.