

胆道癌をめぐる諸問題

Recent Problems on Biliary Tract Cancer

第488回新潟医学会

日時 平成5年5月22日

会場 新潟大学医学部 第Ⅱ講義室

司会 山本正治教授（衛生学）

演者 遠藤和男（衛生学），小越和栄（がんセンター新潟病院内科），筒井光広（がんセンター新潟病院外科），大橋泰博（第一病理）

発言者 阿部先生

司会 内科，外科，病理の各方面の先生方からお話を伺いたいと思います。この胆道がんの研究ですが，昭和59年に厚生省の対がん10か年総合戦略研究が始まりましたが，新潟がんセンターの当時の院長の阿部禮男先生が班長になられまして始まったわけです。今年がちょうど10年目を迎えました。今日お話いただく先生方は最初の頃から，ずっと参加されて，共に研究を進めてきた仲間

でございます。自我自賛になると思いますが，胆道がんの研究は新潟が先んじております。これは日本の中でもそうですし，世界の中でも先んじております。研究者の目からみれば私共は宝の山に座している気がします。今日は各専門の先生から最近の知見についていろいろとお話を伺いたいと思います。最初は胆道がんの疫学と言うことで，遠藤先生にお願いします。

1) 胆道がんの疫学

新潟大学医学部衛生学教室 (主任: 山本正治教授)

遠藤和男

Epidemiology on Biliary Tract Cancer in Japan

Kazuo ENDOH

*Department of Hygiene and Preventive Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Masaharu YAMAMOTO)*

The epidemiologic studies on biliary tract cancer (BTC) have been conducted in our laboratory for last decade. The trigger which evoked our study was the fact that Niigata Prefecture where we live has the highest mortality from BTC among 47 prefectures in Japan. Although the proportional mortality ratio of BTC was only 5.46% among all sites of cancer in 1990, we think BTC is worthy to be investigated from an epidemiologic point of view, since its geographical distribution of death shows quite a characteristic clustering pattern¹⁾. It is main purpose in present paper to review the results accumulated in our laboratory from the flow of epidemiologic study cycle²⁾.

Key words: biliary tract cancer (BTC), standerized mortality ratio (SMR), risk factor, birth cohort analysis, multi-factorial theory

胆道がん, 標準化死亡率, 危険因子, 出生コーホート分析, 複合要因説

はじめに

胆道がん(胆嚢がん及び肝外胆管がん)は、1990年の人口動態統計において、がん全体の5.46%を占めるに過ぎない。しかし、新潟県は男女とも胆道がん死亡が全国一であり、県内の死亡分布にも特徴が認められる¹⁾。

昭和59年から始まった厚生省の「対がん10ヶ年総合戦略プロジェクト」のうち、分野5の一つとして行われた胆道がんのプロジェクト研究(通称「阿部班」,「赤井班」及び「小越班」)に、当教室は昭和60年度から参加してきた³⁾。

この間、胆道がんの発生に関して「米作関連説」⁴⁾や

「複合要因説」⁵⁾を発表し、疫学の基本的な考え方に沿って、記述疫学的及び分析疫学的な研究を進めてきた。今回は、教室に蓄積されてきた成果について、疫学研究のサイクル²⁾に沿って再検討を加えることにする。

I. 記述疫学的研究

1. 空間的分布

(1) 世界の胆道がんの標準死亡率¹⁾⁶⁾

WHO から提供された1981~86年の資料に基づいて、世界39か国の胆道がん死亡数から、標準化死亡率(以下、「SMR」と略す)を算出した。日本の男性はチリに続いて第2位、女性はチリ、ハンガリー、東ドイツ(当時)、

Reprint requests to: Kazuo ENDOH,
Department of Hygiene and Preventive
Medicine, Niigata University School
of Medicine, Asahimachi-Dori 1,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部衛生学教室 遠藤和男

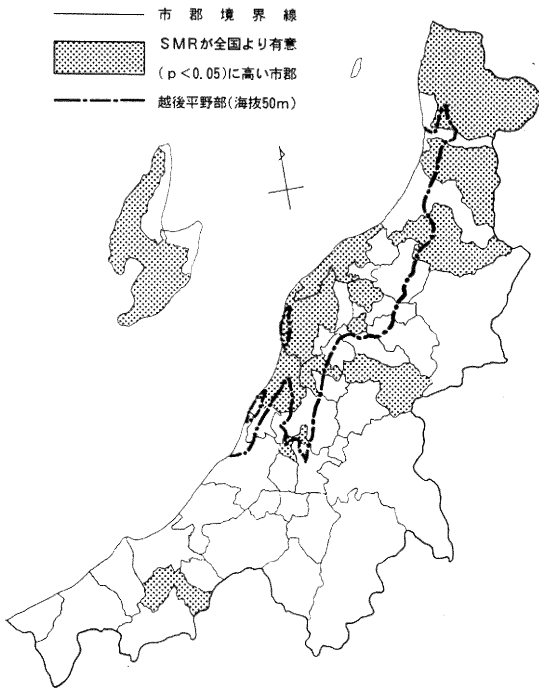


図1 胆道がん一男一の SMR 分布図
(36市郡別, 昭和56~平成2年)

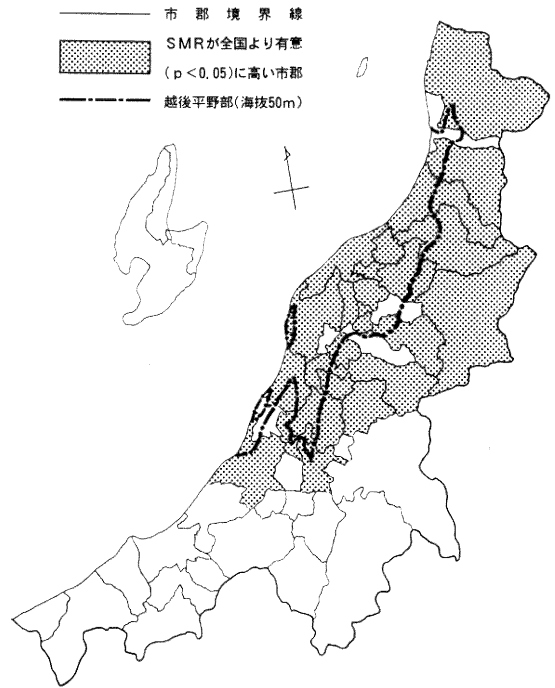


図2 胆道がん一女の SMR 分布図
(36市郡別, 昭和56~平成2年)

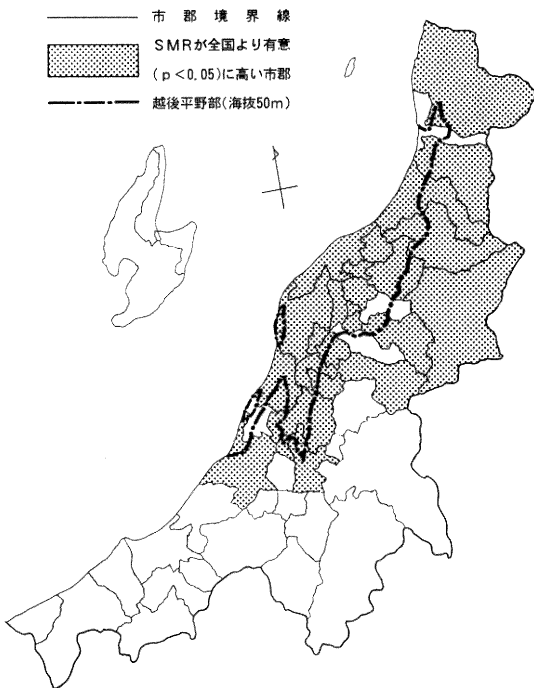


図3 胆嚢がん一計一の SMR 分布図
(36市郡別, 昭和56~平成2年)

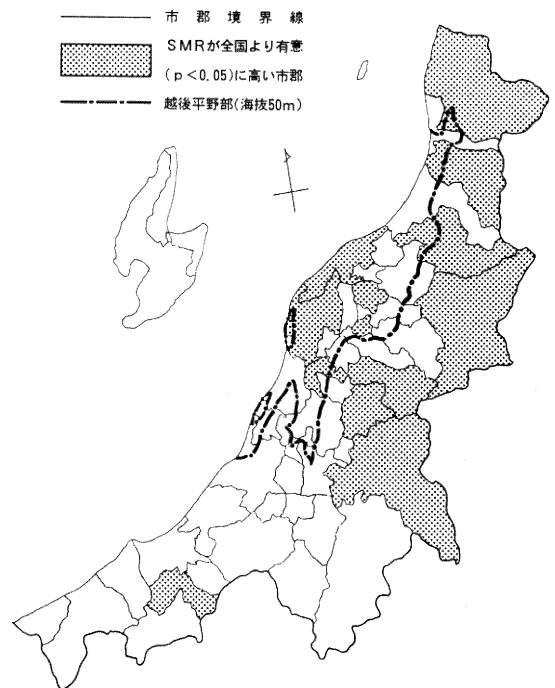


図4 胆管がん一計一の SMR 分布図
(36市郡別, 昭和56~平成2年)

チェコスロバキア（当時）に続いて第5位であった。

(2) 日本の都道府県別 SMR¹⁾

同じく1981～86年の人口動態統計に基づいて、47都道府県別に SMR を算出した。新潟県は男女とも第1位を占め、東北、裏日本に高率県が多かった。

(3) 新潟県内の胆道がんの死亡分布

新潟県環境保健部の協力を得て、1979～83年の5年間について、新潟県内35市郡別に胆道がん SMR を計算した結果、胆道がんは男女とも下越平野部に集積していた¹⁾。今回は、厚生省統計情報部からデータの提供を受け、1981～1990年の10年間について36市郡別の SMR を再度計算した。

図1, 2に示すように、男性ではそれほど顕著ではないが、女性では下越、越後平野部に有意に高率な市郡が集積している。全部位のがんでは下越だけでなく、上越にも高率な市郡が存在し、他の部位では目立った地域集積性を示してはいない。また、胆道がんの部位別にみると、胆嚢がんの方が胆管がんよりも集積性が明確である(図3, 4)。以上から、新潟県における胆道がんの地域集積性は、女性及び胆嚢がんによって特徴づけられていることが明確になった。

2. 時間的分布

(1) 年齢調整死亡率の推移⁷⁾

1985年の国勢調査人口を基準とする、年齢調整死亡率の推移をみると、1990年に胆道がんの男性は、胃、肺、肝、結腸、膵、食道に続いて第7位、女性は、胃、肺、結腸、肝に続いて第5位を占めていた。

(2) 各部位のがん SMR の推移⁸⁾

1960年の国勢調査人口を基準として、1958～87年までの30年を5年毎に区切って、がん SMR の推移を算出すると、男女とも胆道がんの伸び率が第1位で、最近25年間で男性では3.59倍、女性では3.95倍に増加していた。

(3) 出生コーホート分析⁹⁾

同じく5年毎に全国の年齢階級別死亡率の推移を検討すると、胆道がんの死亡は男女とも、正のコーホート効果及び正の年齢効果¹⁰⁾を示している。また、1891～95年出生群からは、死亡が加速されていることがわかる。

しかし図5に示すように、縦軸に対数をとった場合、直近の1926～30年出生群では、それ以前の出生群とコーホート曲線が重なり合ってみえるため、将来的には胆道がん死亡率も頭打ちになると考えられる。ただし、人口の高齢化は進むことから、罹患及び死亡の実数は、当分の間増加を続けると考えられる。

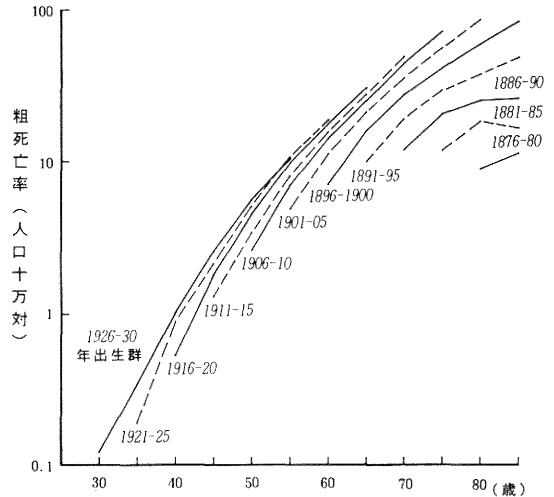


図5 女性の出生コーホート分析
(縦軸に対数をとった場合)

3. 宿主側の分布

(1) 性別部位別胆道がん死亡率

胆道がんは、女性が優位な数少ないがんの一つと言われている¹¹⁾。1981～90年の全国のデータを基に、性及び部位別の年齢階級別死亡率を図6に示した。どの年齢階級においても、男性では胆管が胆嚢より高率であり、女性では胆嚢の方が高率である。全体では、胆嚢：胆管の比はほぼ1：1であり、新潟県でも同様である。

(2) 胆道疾患の受療率と胆石症

胆石症が、胆道がん発生の大きなリスク・ファクターの一つであることは、種々の研究で裏付けられている^{11)～13)}。しかし、剖検輯報による分析でも、新潟県の胆石症が特に多いではない¹⁴⁾。また、図7に示すように、患者調査による胆嚢及び胆管疾患の推計受療率は、顕著な増加傾向にあるとは言えない。

(3) 食品購入量との相関

総理府統計局（当時）が1969、74年に実施した「全国消費実態調査」から15品目の食品購入量を選んで、それぞれ都道府県別の胆道がん SMR との相関分析を行った。表1において、男女いずれかの SMR と少なくとも1つ有意な相関を認めた項目について、主座標分析¹⁵⁾を用いて図8に示した。胆道がん SMR は、食塩、酒類、干麺及びタラコと関係が近く、パン、ハム、乳製品、牛肉及び鶏卵とは関係が遠いため、「西洋化から取り残された食事」という印象¹⁴⁾を裏付けた。

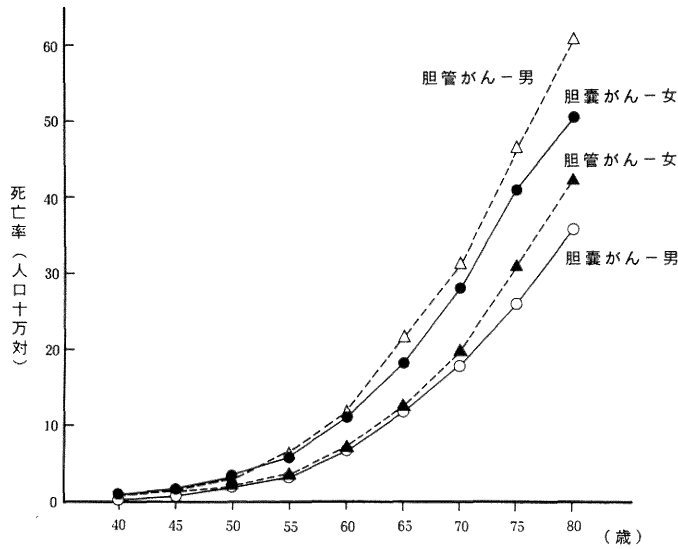


図6 性・年齢階級別胆道がん死亡率 (昭和56～平成2年全国)

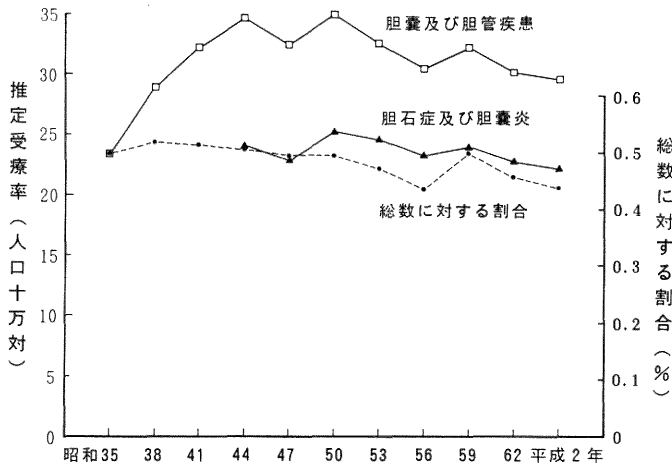


図7 胆嚢及び胆管疾患の推定受療率の推移

注1) 資料：昭和34～平成2年「患者調査」
 注2) 昭和35～56年は3年移動平均値，昭和59，62及び平成2年は単年値。
 注3) 胆石症及び胆嚢炎が独立して集計されたのは，昭和43年以降である。

II. 分析疫学的研究

1. 農薬使用量との相関

胆道がん発生が「米づくり」と関連しているという仮説³⁾を検討するため，都道府県別の胆道がん SMR と

約500種類の農薬の使用量との相関を調べてみると，有意な正の相関を認めたものは，フェノキシ系の MCPA, MCPB, ジフェニルエーテル系の NIP, CNP 及び PCNB だけであり，そのうち最も疑わしいのは，我が国で開発された CNP であった¹⁶⁾。

表 1 胆道がん SMR (昭和60年) と食品購入量 (購入金額) との相関係数

食 品	昭和44年購入量		昭和49年購入量	
	男 性	女 性	男 性	女 性
米 類	0.130	0.245	0.214	0.196
パ ン	-0.421**	-0.325*	-0.484***	-0.378**
ゆでうどん・そば	-0.212	-0.066	-0.201	-0.176
干うどん・そば	0.430**	0.539**	0.270	0.437**
鮮 魚	-0.073	-0.156	-0.190	0.068
牛 肉	-0.600***	-0.507***	-0.564***	-0.508***
豚 肉	0.280	0.409**	0.094	0.253
ハ ム	-0.390**	-0.106	-0.313*	-0.132
鶏 卵	-0.517***	-0.482***	-0.550***	-0.542***
野 菜	0.123	0.308*	0.073	0.187
食 塩	0.654***	0.512***	0.538***	0.459**
白 砂 糖	0.025	-0.239	-0.016	-0.367*
乳・乳製品	-0.501***	-0.242	-0.372*	-0.168
た ら こ	0.555***	0.622***	0.581***	0.627***
酒 類	0.285	0.273	0.419**	0.315*

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

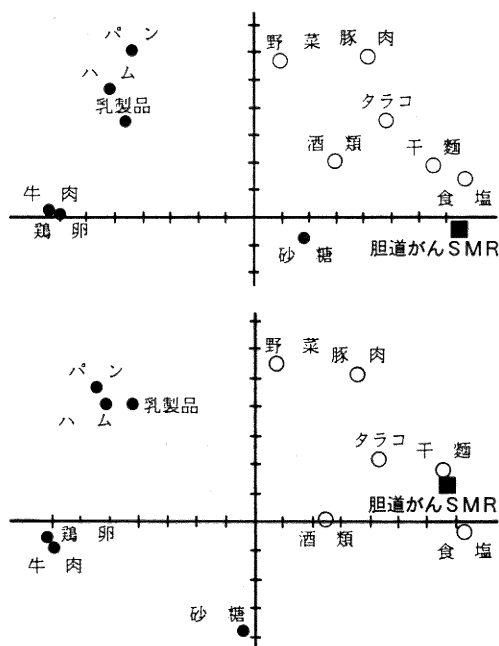


図 8 胆道がん SMR と食品購入量との主座標分析

注 1) 上: 男性 SMR と昭和44年, 下: 女性 SMR と昭和49年の購入量

2) 表 1 の項目で相関係数が正の場合は○, 負の場合は●で示した。

CNP の人体内における作用については、未だに不明な部分が多いが、分解物質について突然変異原性が認められること、類似物質がマウスで肝がんを発生させること、また、以上の農業の生成過程の不純物として、最強の発がん性が指摘されている、ダイオキシンが混入している可能性のあること⁵⁾ などからみて、今後も検討を重ねる必要性が大きいと考えられる。

2. 遺伝免疫学的検討

従来から、胆道がんの発生について、腸チフス¹⁷⁾、肝吸虫症¹⁸⁾等、宿主の免疫に関連した因子が示唆されてきた。また、移植免疫に関連して近年、HLA の重要性が指摘されている。そこで、胆道がん患者71名(胆嚢がん39名、胆管がん32名)及び対照群40名について、HLA の陽性率について検討した。表 2 に示したとおり、DR4 抗原の出現率は、胆嚢がん患者で 61.5%、対照群 30.0%と有意差(p<0.05)が認められた¹⁹⁾。

3. 胆道がんの複合要因説

以上述べてきたように、胆道がんの発生については、様々な要因が指摘されてきたが、単一の要因では十分な説明をすることが不可能であると考えられる。最近、大腸がんの発がん²⁰⁾についても、多段階における増悪因子と抑制因子の作用機序が明らかにされてきている。

そこで、我々は胆道がんの発生についても、従来の「米作関連説」⁴⁾を発展させて、「複合要因説」を提唱した⁵⁾。

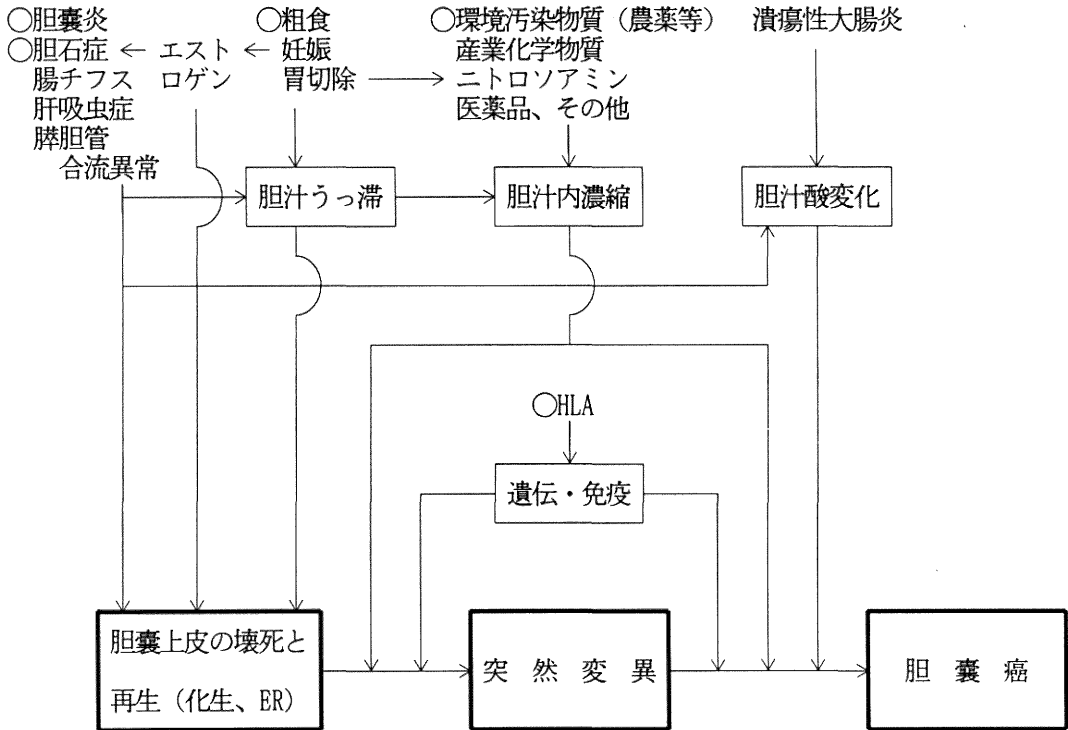


図9 胆嚢癌の成因に関する複合要因説 (仮説)

ER: エストロゲン・レセプター, ○: 新潟県の胆嚢癌の地域集積性を規定すると考えられる要因の組み合わせ (新潟県の胆嚢癌は, HLA, 胆嚢炎, 胆石症, 粗食習慣を有する者が, 地域特有の環境要因 (農薬等) に暴露され, 発生する疑いがある.)

表2 HLA-DR 抗原の出現頻度

対象抗原	胆嚢癌 (39名)	肝外胆管癌 (32名)	対照 (40名)
DR1	2 (5.1%)	5 (15.6%)	3 (7.5%)
DR2	12 (30.8%)	13 (40.6%)	19 (47.5%)
DR4	*24 (61.5%)	9 (28.1%)	12 (30.0%)
DRw6	8 (20.5%)	4 (12.5%)	7 (17.5%)
DRw8	8 (20.5%)	8 (25.0%)	11 (27.5%)
DRw9	8 (20.5%)	9 (28.1%)	13 (32.5%)
DRw11 (5)	3 (7.7%)	3 (9.7%)	3 (7.5%)
DRw12 (5)	7 (17.9%)	4 (12.5%)	9 (22.5%)
DRw13 (w6)	1 (2.6%)	4 (12.5%)	0
DRw14 (w6)	1 (2.6%)	1 (3.1%)	0

* p=0.00646 (Fisher の直接計算法)

胆道がんの自然史については, 未だに暗中模索の域を脱しえないが, 図9に示した因子の一つ一つについて今後も検討を深めるとともに, それぞれの相互関係についても研究を進めていきたい。

参考文献

- 1) 山本正治, 遠藤和男, 陳 偉師: 胆道がん死亡の地域集積性. 日本医事新報, No. 3531: 43~46, 1988.
- 2) 近藤東郎, 糸川嘉則, 山本正治, 監訳: 疫学テキスト, 第2版, pp129~130, 西村書店 (新潟), 1993. (Mausner, J.S. and Kramer, S.: Epidemiology, An introductory text second edition. W.B. Saunders (Philadelphia), 1985.)
- 3) 新潟県立がんセンター新潟病院: 胆道がん研究の概要. 新潟県立がんセンター新潟病院 (新潟), 1991.
- 4) 山本正治, 遠藤和男, 他: 胆道癌の疫学, 一米作関連説の検討一. 新潟県医師会報, No. 425: 1~7, 1985.

- 5) 山本正治, 遠藤和男, 他: 胆道癌発生の多因子説. 日本医事新報, No. 3531: 23~26, 1991.
- 6) Chen, W., Endoh, K., et al.: International comparison of the mortalities of biliary tract cancer. J. Aichi Med. Univ. Assoc., 18: 187~192, 1990.
- 7) 厚生統計協会: 国民衛生の動向. 厚生指摘, 39: 51~53, 1992.
- 8) 中平浩人, 遠藤和雄, 他: 日本の悪性新生物の時系列的变化. 新潟医誌, 104: 960~968, 1990.
- 9) 遠藤和男, 山本正治: 日本人の胆石症・胆道がんの変遷. 総合臨床, 38: 2559~2565, 1989.
- 10) Lillienfeld, A.M.: Foundations of Epidemiology. pp100~104, Oxford Univ. Press (New York), 1979.
- 11) Diehl, A.K.: Epidemiology of gallbladder cancer; A synthesis of recent data. JNCI, 65: 1209~1214, 1980.
- 12) Hart, J., et al.: Cholelithiasis in the aetiology of gallbladder neoplasms. Lancet, 1: 1151~1153, 1971.
- 13) 木村 理, 他: 高齢者剖検例における胆嚢癌・胆管癌の検討一特に胆石症との関連について一. 日老医誌, 24: 432~436, 1987.
- 14) 富永祐民: 胆道癌の疫学的研究. 胆と隣, 1: 1611~1622, 1980.
- 15) Gower, J.C.: Some distance properties of latent root and vector methods used in multivariate analysis. Biometrika, 53: 325~328, 1966.
- 16) Yamamoto, M., Endoh, K., et al.: A study from the point of view of environmental epidemiology. Acta Med. Biol., 34: 65~76, 1986.
- 17) Welton, J.C., et al.: Association between hepatobiliary cancer and typhoid carrier state. Lancet, 1: 791~794, 1979.
- 18) Drinka, P. and Sheehy, G.: Clonorchis sinensis infection associated with adenocarcinoma of the gallbladder and cystic duct. Wisconsin Med. J., 84: 16~20, 1985.
- 19) 羽賀正人: 胆道癌の成因に関する遺伝免疫学的研究. 新潟医誌, 106: 724~728, 1992.
- 20) Vogelstein, B., et al.: Genetic alterations during colorectal-tumor development. New Engl. J. Med., 319: 525~532, 1988.

司会 どうもありがとうございました。遠藤先生が言われましたが、病理の渡辺英伸教授が新潟に来られてから多くなったと言うお話の前がありまして、実は第三内科の市田文弘教授が来られてから、多くなったのではないかということです。しかし、人口動態統計を見ますと、それ以前からやはり新潟は高いということが事実のようであります。それから新潟県の胆道がんは新潟平野に集積していますが、これは胆嚢がんによると、がんセンターの加藤 清先生が外科の手術症例を用いて初めて確認されたのです。それではこれから質疑応答に入りたいと思います。何かご質問はありませんか？では、遠藤先生ご意見を。

遠藤 チリは胆道がんの発生が高いので、病理の渡辺英伸教授が以前からチリと交流を進めておられます。司会の山本教授は一昨年、私は昨年チリへ参りまして、我々も疫学の面から多少お手伝いしております。共通因子は何かと言うことは難しいのですが、チリが火山国であることと、それから Mapuche というインデアンとの混血の人種がいて、遺伝的にもアジア人に近いことがあげられると思います。なかなか難しいのですが、これから共同研究を進めて行けば、ある程度の成果が期待できると思います。チリの胆道がんについては、胆嚢がんが圧倒的に多いこと、それから女性が圧倒的に多く、日本よりも若年のケースが多い事などが特徴であると思います。

司会 どうもありがとうございました。では、続きまして胆道がんの内科ということでがんセンター新潟病院の小越先生からお話いただきます。