

博士論文

胆管癌の予後と腫瘍部位及び病理組織型との関連
に関する研究

金子麗奈

要旨

目的: 胆管癌は予後が悪く、頻度も稀なため、予後に関わる要因の知見は限られている。本研究は日本最大級の地域がん登録を用いて、予後に関わる要因を検討した。

方法: 神奈川県地域がん登録を用い、1976年から2013年までの胆管癌について、患者の属性、癌の発生部位、病理組織型等で分類し、全死亡に対するハザード比を算出した。

結果: 全胆管癌症例は14,250例であった。肝内胆管癌は肝外胆管癌に比べ若年発症で、非手術症例が多く、予後不良であった。予後は時代の変遷と共に着実に改善し、非腺癌が腺癌に対し高い改善率を呈した。

結論: 胆管癌の予後は発生部位及び組織型によって異なった。本研究で得た知見は今後の胆管癌診療に有用と考えられる。

目次

要旨	I
序文	1
<疫学>	1
<部位と分類>	3
<成因と危険因子>	4
<病理組織型>	6
<治療>	8
<胆管癌の予後>	9
<本研究の目的>	11
対象と方法	12
<神奈川県地域がん登録>	12
<対象と分類方法>	13
<評価項目>	14
<統計学的解析>	15
結果	17
<生存率の変遷>	17
<病理組織型>	19
考察	21
<腫瘍占拠部位と予後>	21
<病理組織型と予後>	22
<化学療法と予後>	23
<本研究の限界>	24
結語	26
引用文献	27
図表	43
付録	52

序文

胆管癌は連続した胆管上皮に覆われた胆管から発生する一連の癌であるが、部位によって肝内胆管癌と肝外胆管癌に分類される。肝臓内外の胆管上皮から発生する胆管癌は、その組織学的多様性と非常に強い治療抵抗性¹のため、他の固形癌に比して予後に関する知見が少なく、更なる研究が待たれている癌種である²。

まず、胆管癌の予後、及び臨床的特徴について文献的レビューを行った。

<疫学>

胆管癌は全消化器癌の約3%を占める^{3,4}。患者の多くが70代であり、男性の割合がやや多い^{5,6}。先進国の発生率と死亡率は、肝内胆管癌で上昇傾向、肝外胆管癌で減少傾向にある（付録1）。

肝内胆管癌の発生頻度は国によって様々であり、その差は人種による遺伝的差異という要因と、各国の地理的要因から生まれる³。発生率が高いのはタイ（96/100,000人）で、次いで中国、東南アジアの国々となる。一方、発生率が低いのはオーストラリアで、男性で0.2/100,000人⁴となっている。世界中で発生率と死亡率は平行して上昇しており、特に65歳以上の男女でその傾向が強い³。米国人人口の10%以上を網羅するSEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results

Studying)のデータでは、1975-79年の0.32/100,000人に比して⁷、1995-99年では0.85/100,000人と165%の年齢調整罹患率の上昇を認めている。

一方、肝外胆管癌については、胆嚢癌を含むか否かによって統計が変わるため、報告が限られているが³、オーストラリアでは0.9/100,000人、英国で0.43/100,000人、カナダで1.14/100,000人との報告がある⁴。SEERによる米国の年齢調整死亡率は1979年の0.6/100,000人から1998年の0.3/100,000人に減少、年齢調整罹患率は1.08/100,000人から0.82/100,000人に低下し、同様の傾向が各国に見られている³。

日本の年齢調整罹患率は、肝内胆管癌を原発性肝癌に含めて統計的報告をしている場合が多く、肝内胆管癌と肝外胆管癌に分類した報告は少ない。大阪の1985年から2007年における肝内胆管癌の年齢調整罹患率は男性1.2/100,000人、女性0.7/100,000人、肝外胆管癌で男性5.6/100,000人、女性3.1/100,000人、年齢調整死亡率は肝内胆管癌で男性0.9/100,000人、女性0.5/100,000人、肝外胆管癌で男性4.4/100,000人、女性2.5/100,000人とする報告がある⁸。

我が国全体の胆管癌死亡者数は年間約17000例である⁹。日本における35歳から74歳の胆管癌による年齢調整死亡率は、女性で1980-1984年の9.97/100,000

人 から 2000-2004 年の 6.17/100,000 人と 34.3%、男性で 1980-1984 年の 9.32/100,000 人から 2000-2004 年 8.45/100,000 人と 18.9%の低下を認めた¹⁰。

<部位と分類>

ICD-10 (10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) では、胆管癌は 肝内胆管癌(C221)、 肝外胆管癌 (C240)、 ファーター乳頭癌 (C241)及び胆のう癌(C239)に分類される。

近年では、臨床的、解剖学的に肝内胆管癌、肝門部領域胆管癌、肝外胆管癌の3分類が使用される事が多くなっている^{11,12}。3分類のうち肝門部領域胆管癌は ICD-10 では肝外胆管癌に含まれている¹²。しかし、これは臨床的治療上からの分類であり、病理組織型から捉えたものではなく、更なる臨床病理学的研究が必要とされる¹³。現在の肝門部領域胆管癌として扱われる部位は、Klatskin によって着目され¹⁴、いわゆる「Klatskin tumor」と呼ばれてきた。その位置は腹膜が付着する肝内胆管2次分枝より下部であり¹⁴、その動態は肝外胆管癌に類似する(付録2)^{11,15}。

過去30年間で、肝臓と胆道に関する ICD コードが2度変更されたが、この変更が世界の各地で異なった年代で適応されるという問題が生じたため、胆管癌の誤分類が多発した。ICD-O-2 では Klatskin tumor が 8162/3 という独立したコ

ードであったのに対し、ICD-O-3 ではそれが肝外と肝内に分類されたためである

¹⁶。 Welzel らによると、SEER のデータでも 1992 年から 2000 年の胆管癌 3,350 例について、肝内胆管と肝外胆管の誤分類が生じているとしている¹⁷。

本研究では、ICD-O-3 及び日本の癌取扱い規約に基づき、肝門部領域癌は肝外胆管癌として分類した^{18,19}。

<成因と危険因子>

殆どの成因は前癌病態を経ずに胆管上皮から直接癌が発生する(*de novo* 発癌)と考えられているが、確立されているリスク因子がいくつか存在する²⁰⁻²²。一般的なリスクとして 65 歳以上の高齢者であることや、代謝疾患である肥満^{23,24}、糖尿病²⁵、胆管上皮に炎症を来す一連の疾患として原発性硬化性胆管炎²⁶、肝内結石²⁷、胆管結石、胆管空腸吻合、胆管嚢胞、カロリー病による肝硬変などの胆汁鬱滞や濃縮障害を来す疾患^{3,28,29}、感染症として肝吸虫である *Opisthorchis viverrini* , *Clonorchis sinensis*³⁰、C 型肝炎ウイルスや B 型肝炎ウイルス^{31,32} がある。毒性物質として、飲酒、喫煙³³、トロトラスト³⁴、塩化ビニル³⁵、窒素化合物²、経口避妊薬、イソニアジド³⁶ が挙げられる²¹。近年、大阪の印刷事業所で集団発生が起きた原因と考えられたジクロロメタン、1-2 ジクロロプロパン³⁷⁻⁴⁰ も加わった。以下、部位ごとに特徴的な危険因子について述べる。

肝内胆管癌の危険因子として、C型肝炎ウイルスとB型肝炎ウイルスの影響は大きい。中でも、米国と欧州ではC型肝炎ウイルスとの関連が強調されるのに対し、アジアではB型肝炎との関連が問題となる。これは、欧米ではB型肝炎よりもC型肝炎の罹患率が高く、一方で日本を除くアジアではB型肝炎の感染率がC型肝炎よりも遥かに高いためである¹。日本ではC型肝炎ウイルスによる胆管癌の割合が、B型肝炎ウイルスによる割合よりも高い⁴¹。肝吸虫である *Opisthorchis viverrini* , *Clonorchis sinensis* は、IARC の定める発癌物質の1群にも認定されており⁴²、東南アジアの罹患率の高さの地理的な要因となっている¹。SEERによるとメタボリックシンドロームはリスクを増加させるとの報告があり(OR: 1.6 (1.32-1.83), $p < 0.01$)²⁴、米国とオランダのメタアナリシスでは糖尿病でリスクが上昇すると報告もある(OR:1.56 (1.26-1.94), $p < 0.01$)²¹。しかし、現段階で確立したリスク要因とまでは断定できない¹。飲酒と喫煙について、確立した関連性は認められていない^{21,43}。危険因子となる遺伝子多様性の存在についても報告がある。DNA修復機構に関する遺伝子 (*MTHFR*, *TYMS*, *GSTO1*, *XRCC1*)、細胞外毒性からの防御遺伝子 (*ABCC2*, *CYP1A2*, *NAT2*)、免疫監視機構に関する遺伝子 (*KLRK1*, *MICA*, *PTGS2*) 等である⁴³。

一方で、肝外胆管癌については肝内胆管癌と同様に、原発性硬化性胆炎、*Opisthorchis viverrini* , *Clonorchis sinensis* に代表される寄生虫、肝内結石、ウイルス性肝炎が挙げられている他⁴⁴、喫煙⁴⁵、肥満⁴⁶も発症リスクを上昇させるとの報告がある。また、肝外胆管では膵胆管合流異常という構造的なリスクも挙げられる。これは、膵液の胆道系への逆流による慢性炎症が原因となる hyperplasia-dysplasia-carcinoma sequence と考えられ、adenoma-carcinoma sequence や de novo 型発癌とも異なる⁴⁷。膵液中のホスホリパーゼ A₂ が胆汁と混和し、高い細胞毒性をもつリゾレシチン等が生成される結果、胆道の粘膜上皮障害と修復が繰り返され hyperplasia を主体とする粘膜上皮の変化や DNA の突然変異が起きることで発癌するという説である⁴⁸。

<病理組織型>

肝内胆管は、微小肝内胆管では密な線状の管腔を形成する小さい立方上皮、大型肝内胆管ではムチン産生型の丈の高い円柱上皮から構成され、hepatic progenitor cells (HPCs)等を含む起源の異なる細胞を含んでおり⁴⁹、肝内胆管癌はこのような不均一な上皮から構成される。そのため、肝内胆管癌は原発胆管レベルに応じて異なった特徴を示す可能性がある⁵⁰。

一方で、肝外胆管は一層で円柱の固有上皮で覆われており、単一の腺癌細胞で占められることが多い。組織学的起源について、いわゆる Notch signaling は、幹細胞の分化を調節するが、胆管の形成にも影響している⁵¹。そして、この Notch pathway が成熟肝細胞を胆管癌細胞に転化させることも報告されている^{52,53}。胆管上皮細胞の悪性転化は、胆管上皮の炎症と胆汁鬱滞が誘因となる。インターロイキン 6 (IL-6) 等のサイトカインは、一酸化窒素を介して胆管上皮細胞の核内で DNA に酸化ダメージを与え、cyclooxygenase2(COX2)発現を誘発し、胆汁鬱滞が COX2、hepatic growth factor、EGFR などの発癌因子発現を促進する¹¹。

胆管癌の組織学的差によって治療成績や予後に差があるのかという点について、非腺癌の占める割合が 5%以下と稀であることや^{54,55}、単一の組織で構成された腫瘍が少ないため^{54,56,57}、統計学的有意差を算出した報告はこれまでに無い。非腺癌の構成としては小細胞癌^{58,59}、扁平上皮癌^{54,56}、神経内分泌癌^{60,61}、カルチノイド^{62,63}、肉腫^{57,64}の報告がある。予後について、症例報告では進展が早く、術後断端陰性にも関わらず半年で再発した扁平上皮癌の報告等もある⁵⁶。非腺癌の発生機序については以下のような報告がある。胎生期に呼吸器系から消化管系に紛れ込んだ embryonal neural crest cells から化成して発生したと考えられるカルチノイド腫瘍⁶²、胆管上皮の腺管上皮及び非腺管上皮となる前駆

細胞や⁵⁸、CD34 陽性 multipotent adult progenitor cells を前駆細胞として肝細胞上皮となったものが起源となった可能性のある小細胞がん⁵⁹、正常な胆管上皮ではない神経内分泌細胞や胚細胞上皮から化成したものと推測される神経内分泌腫瘍⁶¹、stromal stem cell の持つ分化の多様性や、細胞内の上皮系、間葉系成分が異なる悪性転化をとげることで、発癌後に更に化性を起こし、肉腫が生じる可能性などが報告されている^{64,65}。

<治療>

胆管癌は、臨床症状が表出しにくい事から発見が遅くなり、診断確定時には有効な治療法が無い状況である事も多い⁶⁶。

唯一の根治手段である手術は、部位によってその方法が異なる¹²。肝内胆管癌は、一般的には拡大肝葉切除、部分切除が行われる。残肝機能が小さい場合に肥大を目的とした門脈塞栓を行った後に肝切除を施行することもある¹¹。肝実質切除が施行されることが多いため、残肝の予備能が予後の重要な因子となる²⁰。しかし、肝内胆管癌は診断時、進行例が多く、手術適応の無い症例も少なくない。

これに対して、肝外胆管癌は、膵頭十二指腸切除か幽門輪温存膵頭十二指腸切除が最も多い術式である¹¹。

肝内、肝外胆管癌ともに、リンパ節転移と R0 根治は手術予後を規定する重要な要素である⁶⁷⁻⁷⁰。所属リンパ節転移は手術の可否に影響を及ぼさないものの、手術症例の 45%は既に N+の状態であり⁶⁹、N1 の有無は予後の独立した因子である¹¹。

閉塞性黄疸に対する胆汁ドレナージは、術前は施行せずとも予後が変わらないとするものと、改善するとの報告があるが、血清ビリルビン値が 10mg/dl を超える際は、胆管炎、ネオアジュバント療法、手術待機のためにもドレナージを施行することが一般的に望ましい⁷¹。

切除不能胆管癌については化学療法が施行される。化学療法の種類として、ジェムシタビンとシスプラチンが世界的に使用されており、第一選択として予後を延長することが知られている^{9,72,73}。日本では第一選択としてテガフルウラシル/ギメラシルが使用されることも多いが^{74,75}、海外では一般的でない⁷⁶。ジェムシタビンとシスプラチンが無効となった症例に対する有効な後治療は樹立されていない⁷⁶。

<胆管癌の予後>

胆管癌の予後についての知見の多くは治療成績の報告である。多数の症例数をまとめたものとして、肝門部領域胆管癌症例 574 例について、1977 年から

2000年の5年生存率が23.1%であったのに対し、2001年から2010年では38.1%へ上昇したとの報告がある⁷⁷。また、化学療法については、ジェムシタビンやシスプラチンについて、生存期間中央値が8~12ヶ月、奏功率は15~26%となっている⁹。テガフルウラシル/ギメラシルでは、生存期間中央値9ヶ月、奏功率82%程度と報告されている⁷⁵

疫学的な予後についての報告では、SEERに登録された2864例の胆管癌の予後の経年的変化の調査で、術後の1年生存率が1975年から1979年の16.4%から、1995年から1999年では27.6%へ改善したものの、5年生存率は改善を認めなかったとしている⁴。この点について、短期生存の改善は胆汁ドレナージなどの姑息的処置の進歩やlead time biasを反映している可能性が考慮されている⁴。

日本では、大阪府の地域がん登録を用いた検討で、肝内胆管癌のうち腫瘍局限例に限った場合、25-49歳の予後が50歳以上に比し良好であったとの報告がある⁷⁸。しかし、この検討に用いた症例数は肝内胆管癌1594例、肝外胆管癌2814例に留まる。

以上のように、胆管癌は腫瘍の部位ごと、また同一腫瘍内でも非均一性が強く、腫瘍の特性によって治療対象と予後規定因子が異なる例外的な癌である²⁰。その非均一性と発症数の少なさ故、多くの臨床研究は臨床的・病理組織学的非

均一性について考慮していない。そこで、部位や病理組織型に基づくサブグループごとの予後に関する研究が待たれている²⁰。

以上の文献的レビューより、肝内胆管癌と肝外胆管癌では、罹患率、死亡率、危険因子、治療法が異なることが示された。しかし、治療の進歩によって肝内胆管癌と肝外胆管癌の予後がどのように改善したか、さらに部位や病理組織型によって改善率は異なるかについては報告されていない。

<本研究の目的>

本研究の目的は、患者の属性、胆管癌の部位、手術の有無に注目し、サブグループごとに予後はどのような差があるか、また胆管癌に一般的な腺癌と、その他少数の非腺癌の予後が新しい治療技術とともにどのように改善したかを明らかにすることを目的とした。

対象と方法

<神奈川県地域がん登録>

神奈川県は東京に隣接し、日本で第2の人口を誇る都道府県で、2017年の人口は約907万人である。神奈川県の地域がん登録は1970年から開始され、2013年12月31日までに累計約99万件が集積された。東京都の地域がん登録の開始が2012年7月であることから、神奈川県地域がん登録は日本最大級の地域がん登録となる。がん登録事業の詳細事項については別に示されている⁷⁹。登録情報は各病院や診療所の診断に基づき、悪性新生物登録表（付録3）と神奈川県住民の死亡個票によって集積される。登録は記名制であり、個人識別番号が振られ、住民票、人口動態統計死亡情報による生存確認調査、登録欠損項目に対する補充票、登録士による出張採録と突合して補完され、県外へ転居した症例の情報、及び県外で診断された症例も含めた全数登録が行われる。神奈川県立がんセンターは、集積されたデータを匿名化した上で学術、行政使用目的に地域がん登録データベースを作成、維持、管理している（付録4）。

集積されたデータには次のような情報が含まれている。1) 個人識別コード
2) 登録経路、3) 診断施設、4) 性別、5) 生年月日、6) 診断年月日、7) 患者住所の郵便番号、8) ICD-10 コードによる病名、9) ICD-O-3 コードによる病

理組織型診断名、10) 初発と再発の別、11) 治療方針、12) 手術の有無、13) 死亡年月日、14) 死因、15) 最終確認年月日、16) TNM 分類による病期と ICD-O-3 による病理グレードである。TNM 分類は 2005 年より登録が義務化された。

全データは SEER プログラムに基づいた教育プログラムを受けたがん登録士により登録作業がなされている。内容は毎年更新され、病理コードも最新版に改訂される。死亡個票を登録源とする割合、いわゆる The proportion of death-certificate-only (DCO) は 2013 年末で 18.2% であった⁸⁰。DCO は 20%以下の精度が望ましいとされている⁸¹。

<対象と分類方法>

1970 年から 2013 年 12 月 31 日までに神奈川県がん登録された全消化器癌に関する匿名化データを、神奈川県立がんセンターの研究承認を得て取得した。このデータから肝内胆管癌 (C221)、肝外胆管癌 (C240)、膵臓癌 (C241) を ICD-10 に従って抽出し、本研究の対象とした。

胆管癌の登録症例が極めて少ない 1975 年以前は除外した。

診断時期は 2 つに分割した。Period 1 は 1976 年から、国内で胆管癌にジェムシタビンやテガフルウラシル、シスプラチンが保険適応になる 2006 年まで、

Period 2 は化学療法の承認後の 2006 年から データの最終である 2013 年までとした。

腫瘍占拠部位について、C221 を肝内胆管癌、C240 と C241 を合わせて肝外胆管癌とした（付録 2）。

ICD-O-3 によって病理組織型が登録されている症例は、腺癌と非腺癌を the World Health Organization International Histological Classification of Tumors and the International Agency for Research on Cancer and Rare Care Net Information Network on Rare Cancer に従って付録 5 の様に分類した。

診断時年齢について、10 歳区切り（50 歳未満、50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳、80 歳以上）で年齢階級を作成した。

死因について、ICD-10 で S00-99、T00-98、V01-V97、W00-W99、X00-X99、Y00-98 でコードされた明らかな外因死を除いた症例を全死亡とし、実測生存率を解析した。

<評価項目>

生存時間の経年的変化を評価するため、1976 年から 2010 年に登録された症例で 2 年ごとの年齢調整 3 年生存率の変化を算出した。打ち切り症例数を減らすため、5 年ではなく 3 年生存率を採用した。

診断時期、及び病理組織型の違いによる生存時間の変化を5年生存率を用いて算出した。

予後に関する要因を検討するため、診断時期、診断時年齢、性別、腫瘍占拠部位、病理組織型、手術の有無、病期分類を用いて全死亡に関するハザード比を算出した。

<統計学的解析>

ベースライン特性は χ^2 乗検定を用いて解析した。生存時間の解析では、生存中のエンドポイントを3年生存率では1095日、5年生存率では1825日とした（右側打ち切り）。死亡が確認されていない症例のうち、最終生存確認日の登録がある症例（生存期間がエンドポイント未満の症例）を脱落による打ち切り例とした。年齢調整3年生存率は、エンドポイントを1095日とし、解析対象全体の年齢階級別症例分布を用い、調整層化Cox生存曲線を算出した。5年生存率はKaplan–Meier法を用い、Logrank検定で優位差を検討した。死亡に関連する要因のハザード比はCox比例ハザードモデルを用いて算出した。P値は両側検定で、 $<0.05^*$ 、 $<0.01^{**}$ 及び $<0.001^{***}$ を統計学的有意とした。解析はSTATA/MP14.0 software (Stata-Corp LP, College Station, TX)を用いて施行した。

本研究は東京大学倫理委員会(No.10891)、及び(独)労働者健康安全機構 関東労災病院倫理委員会(No.2014-34)の承認を得て行われた。

結果

取得した全消化器癌は498,983例であった。そのうち、重複症例を除き、C221、C240、C241にコードされたものは17,585例であった。更に、性と生年月日の欠損、1975年以前、明らかな外因死の症例を除いた結果、本研究の解析対象は14,250件であった(図1)。その内訳は肝内胆管癌(C221)、肝外胆管癌(C240)、膵臓癌(C241)の症例数がそれぞれ3,364(23.6%)例、9,262(65.0%)例、1,624(11.4%)例であった(表1)。

男女比は、男性8,321(58.4%)例、女性5,929(41.6%)例であり、肝内胆管癌と肝外胆管癌の割合は、3,364(23.6%)例と10,886(76.4%)例であった。Period 1には10,020(70.3%)例が含まれ、Period 2には4,230(29.7%)例が含まれた(表1)。全体の平均診断時年齢は71.4歳(±11.5)、平均死亡時年齢は72.8歳(±11.4)であった。

<生存率の変遷>

生存率の解析では、がん登録のデータ更新の際の遅れにより発生する、生存時間の欠損が104例存在したため、性別、年齢、腫瘍占拠部位、観察期間の情報が全て揃った14,146例を用いた。そのうち、脱落による打ち切り症例はエン

ドポイントを1825日とした場合に59例、エンドポイントを1095日とした場合、57例であった。

図2は年齢で調整した3年生存率を2年ごとに追った変化である。図中の矢印(↓)はそれぞれジェムシタビン、テガフルウラシル/ギメラシル、シスプラチンが胆管癌に保険適応された年を示した。症例登録数は経年とともに増加したが、脱落による打ち切り症例数は低値を維持していた。2003年から2004年では22.0%であった3年生存率は、2007年から2008年では28.4%、2009年から2010年では41.0%へ上昇した。

化学療法が承認される前後(Period 1 と 2)の5年生存率を図3に示した。

Period 1 では7.9%であったが Period 2 では27.3% と著明な改善を認めた($p < 0.001$)。

図4は各診断時期で肝内胆管癌と肝外胆管癌の5年生存率を描いたものである。肝内胆管癌の5年生存率は Period 1 (5.5%) から Period 2 (20.3%)へと改善した一方、肝外胆管癌でも Period 1 (8.7%) から Period 2 (29.4%)へと改善を認めた。両期間において、肝内胆管癌の5年生存率は肝外胆管癌に比して有意に低かった ($p < 0.001$)。

<病理組織型>

ICD-O-3 によって病理組織型が特定可能であった症例は 5,420 例であった。非腺癌症例は 80 例であり、平均診断時年齢は 68.5 歳 (±9.6) であり、手術を受けた症例が 48 例 (60%)、化学療法を受けた症例が 24 例(30%)を占めた。内訳は、肝内胆管癌で 30 例 (小細胞癌 10 例、未分化癌 6 例、肉腫 6 例、神経内分泌癌 5 例、その他 3 例)、肝外胆管癌で 50 例 (小細胞がん 17 例、神経内分泌癌 12 例、小細胞癌 7 例、肉腫 5 例、カルチノイド腫瘍 5 例、未分化癌 1 例、その他 3 例) であった。表 2 にベースライン特性を示す。肝内胆管癌と肝外胆管癌を比較すると、診断時年齢と手術を施行した症例数の割合について明らかな差を認めた。すなわち、肝内胆管癌は肝外胆管癌より若年の頻度が高く ($p < 0.001$)、より手術を受ける頻度が少なかった($p < 0.001$)。病理組織型では、肝内胆管癌では肝外胆管癌に比して非腺癌症例の割合が多かった($p = 0.017$)。しかし、診断時期ごとに分けると統計学的有意差は消失した。肝内胆管癌と肝外胆管癌の男女割合に統計学的有意差は認めなかった。

表 3 は、全死亡について診断時期、診断時年齢、性別、腫瘍占拠部位、病理組織型、手術の有無で調整した各要因のハザード比を示したものである。肝外胆管癌に対する肝内胆管癌のハザード比は有意に高かった (HR 1.41, 95% CI

1.31–1.53)。 腺癌に対する非腺癌のハザード比は有意に低かった(HR 0.72, 95% CI 0.54–0.96)。 非手術症例に対する手術症例のハザード比は有意に低かった(HR 0.54, 95% CI 0.51–0.58)。

なお、TNM 分類による病期が得られた症例は 1,897 例で、この情報を含めて全死亡のハザード比について追加解析した結果が表 4 である。TNM 分類による病期のうち stage1–3 をまとめて reference とした。診断時期、診断時年齢、腫瘍占拠部位、性別、病理組織型、手術の有無、TNM 分類について、有意差が認められたのは診断時期 0.70 (95% CI 0.53–0.94)、診断時年齢 80 歳以上 1.98 (95% CI 1.38–2.84)、腫瘍占拠部位 1.46 (95% CI 1.28–1.67)、病理組織型 0.39 (95% CI 0.19–0.78)、手術の有無 0.69 (95% CI 0.61–0.78)、TNM 分類による病期 3.18 (95% CI 2.78–3.65)であり、TNM 病期分類を含めても、主要な結果は変わらなかった。

図 5 は生存時間解析が可能であった、病理組織型登録を有する 5376 例について、腺癌と非腺癌について診断時期ごとに 5 年生存率を算出したものである。腺癌の 5 年生存率は Period 1 (14.8%) から Period 2 (37.5%)へと改善した一方、非腺癌は Period 1 (19.1%) から Period 2 (63.9%)へと腺癌を上回る改善傾向を認めた($p < 0.001$)。

考察

胆管癌の予後は、腫瘍占拠部位と病理組織型によって統計学的有意差を持って異なっていた。

<腫瘍占拠部位と予後>

本研究では、大規模データベースに於いて、肝内胆管癌は肝外胆管癌に比して診断時年齢が若く、手術適応症例の割合が低かった。また、全期間を通して肝内胆管癌の予後は肝外胆管癌よりも短いことが示され、これは化学療法の登場によっても変化しなかった。肝内胆管癌が肝外胆管癌よりも若年で診断されるにも関わらずこの結果が得られたということは、発見時の病期と加療方法の差の影響が強いと予測される。肝外胆管癌では閉塞性黄疸が診断契機になることが多い一方、肝内胆管癌は症状も兆候も無く病期が進展し、発見が遅れるという傾向が強い³。根治療法と成り得る可能性のある手術療法の成績は、肝内胆管癌で 69-83%、肝外胆管癌で 70-91%とわずかに肝外胆管癌の根治可能性の方が高く⁸²、肝外胆管癌の予後が良いことの一因となっているであろう。化学療法の反応性については、臨床試験の多くは肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆のう癌の登録数を提示しているものの、それらを区別せずに成績を報告している^{9,74,75,83}。また、部位ごとに2種の化学療法の効果について優劣を示したメタアナリシス

が存在するが、部位間の予後の差異は比較されていない^{72,73}。今後、腫瘍占拠部位、病理組織型に着目した治療成績の検討が必要である。

<病理組織型と予後>

胆管癌は、その殆どを占める腺癌と少数の稀な組織型から成るが⁸⁴、組織型が特定できない症例も多く、組織型に基づいた予後の報告は稀である。本研究では、全症例の約3分の1にあたる5,420例の病理組織型登録が得られた。この症例数を有する病理組織型を含めた報告はこれまでに無い。

表2のように、病理組織型は肝内胆管癌と肝外胆管癌で明確な違いが認められた。以前の報告でも、若年発症の割合と非腺癌の割合は肝内胆管癌で多い傾向にあったが^{85,86}、今回の研究でも同様の傾向が見られた。

癌の確定診断は通常組織採取によって病理学的に確定する臓器が多い。しかし、胆管癌は、手術不可能である場合に病理組織型を特定する事が難しい。内視鏡的逆行性膵胆管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography ERCP）が行われる場合も多いが、その目的は、組織診断よりも迅速かつ安全な処置による胆道感染制御と黄疸の軽減であることが多く、組織学的確定診断の点で曖昧な結果に終わる事が多い^{87,88}。肝内胆管癌については、経皮的針生検が行われることもあるが、癌組織の播種のリスクがあることから頻度は少ない¹。しか

し、本研究で示した可能性のように病理組織型によって予後の改善傾向が異なるならば、今後、組織学的診断が治療方針の決定に重要な要素となる可能性がある。

本研究では、非腺癌であること、手術施行例であることが、他のリスク要因と独立して予後良好の因子であった。非腺癌は一般に、発見時に既に進行癌である事が多いため^{60,89}、TNM分類を共変量に取り入れた分析も行ったが、結果は変化しなかった。また、腺癌と非腺癌の5年生存率はいずれも時代とともに改善していたが、腺癌に比して非腺癌は良好な予後の改善を認めた。しかしこの結果は、手術症例の占める割合が多いこと、手術が可能であったことで予後の良い非腺癌が特定された可能性が高いことも強く推測される。一方で、極めて少ないものの消化器癌について、腺癌の化学療法感受性を述べた報告があり^{90,91}、一部の病理組織型の症例に於いて、化学療法感受性が良好であった可能性も考えられる。

<化学療法と予後>

日本では、ジェムシタビンは切除不能胆管癌に対する標準的な治療として2006年から使用されている。テガフルウラシル/ギメラシルは2008年、シスプラチンは2011年から使用されている。奏効率は高くはないが⁷³、胆管癌の5

年生存率は化学療法の手段が増えるとともに明らかに改善した²⁰。加えて、持続的な外科的治療技術の改善と胆管炎のドレナージ技術の向上は、胆管癌の予後改善に寄与している。今後、胆道鏡などの新しい技術によって更に胆管癌の予後を改善させることが期待される。

<本研究の限界>

本研究の限界について、第1に選択バイアスが存在する。地域がん登録は、全数調査を前提としているが、登録漏れは必ず存在する。登録症例数が経年的に増加している理由としても、人口集団の高齢化や、診断技術の正確性の向上の他に、古い年代に登録漏れが存在した可能性が高い。しかし、本研究で用いた神奈川県地域がん登録全体のDCOは18.2%であり、がん登録の信頼性の基準である20%を下回っているため、大きな選択バイアスが存在するとは言えない。また、登録施設ごとに得意とする治療法の偏り、施設ごとに集まる病期の偏り、施設内での登録症例の偏りが予後に影響している可能性がある。第2に、経年により、発見病期が早くなっている可能性、いわゆるlead time biasの存在が挙げられる。少なくともTNM分類が得られた2005年以降の2662例では、Stage4の占める割合は変化しておらず、また、現在も早期発見が容易ではない疾患であることから、lead time biasは最小化されていると考える。最後に、治療方法に

ついでの情報、外科手術以外には放射線、化学療法、免疫療法の有無という簡易な登録に留まり、更にその項目について欠損値も多いため、胆管癌の予後に直接何が具体的に影響したか、また因果の強さを検討することができない。

結語

大規模データベースを用いた胆管癌の疫学的解析の結果、胆管癌の予後は全般に改善を認めた。また、患者属性では若年であること、腫瘍占拠部位では肝外胆管癌であること、病理組織型は非腺癌であること、手術施行例であることが予後良好な因子であった。

引用文献

- 1 Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2014; **383**: 2168-79.
- 2 Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; **17**: 1049-55.
- 3 Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2005; **366**: 1303-14.
- 4 Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004; **24**: 115-25.
- 5 Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol*. 2002; **37**: 806-13.
- 6 Cook MB, Dawsey SM, Freedman ND, Inskip PD, Wichner SM, Quraishi SM, Devesa SS, McGlynn KA. Sex disparities in cancer incidence by period and age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; **18**: 1174-82.
- 7 Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol*. 2004; **40**: 472-7.
- 8 Utada M, Ohno Y, Tamaki T, Sobue T, Endo G. Long-term trends in incidence and

mortality of intrahepatic and extrahepatic bile duct cancer in Japan. *J Epidemiol.*

2014; **24**: 193-9.

9 Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, Nagino M,

Kondo S, Nagaoka S, Funai J, Koshiji M, Nambu Y, Furuse J, Miyazaki M, Nimura

Y. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract

cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer.* 2010; **103**: 469-74.

10 Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C.

Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol.* 2009; **20**: 146-59.

11 Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut*

Liver. 2017; **11**: 13-26.

12 Ercolani G, Dazzi A, Giovinazzo F, Ruzzenente A, Bassi C, Guglielmi A, Scarpa A,

D'Errico A, Pinna AD. Intrahepatic, peri-hilar and distal cholangiocarcinoma: Three

different locations of the same tumor or three different tumors? *Eur J Surg Oncol.*

2015; **41**: 1162-9.

13 Aishima S, Oda Y. Pathogenesis and classification of intrahepatic

cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral

small duct type. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; **22**: 94-100.

- 14 Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med.* 1965; **38**: 241-56.
- 15 Okuda K, Kubo Y, Okazaki N, Arishima T, Hashimoto M. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma: a study of 57 autopsy-proven cases. *Cancer.* 1977; **39**: 232-46.
- 16 Khan SA, Emadossadaty S, Ladep NG, Thomas HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD, Toledano MB. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol.* 2012; **56**: 848-54.
- 17 Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, O'Brien TR, Pfeiffer RM. 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**: 873-5.
- 18 日本肝胆膵外科学会. 胆道癌取扱い規約 第6版. 2013.
- 19 日本肝癌研究会. 原発性肝癌取扱い規約 第6版. 2015.
- 20 Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, Lind GE, Folseraas T, Forbes SJ, Fouassier L, Geier A, Calvisi DF, Mertens JC,

- Trauner M, Benedetti A, Maroni L, Vaquero J, Macias RI, Raggi C, Perugorria MJ, Gaudio E, Boberg KM, Marin JJ, Alvaro D. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; **13**: 261-80.
- 21 Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2012; **57**: 69-76.
- 22 Patel T. Cholangiocarcinoma--controversies and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; **8**: 189-200.
- 23 Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card TR. The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2009; **100**: 178-80.
- 24 Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*. 2011; **54**: 463-71.
- 25 Saengboonmee C, Seubwai W, Wongkham C, Wongkham S. Diabetes mellitus:

- Possible risk and promoting factors of cholangiocarcinoma: Association of diabetes mellitus and cholangiocarcinoma. *Cancer Epidemiol.* 2015; **39**: 274-8.
- 26 Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2004; **99**: 523-6.
- 27 Su CH, Shyr YM, Lui WY, P'Eng FK. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 1997; **84**: 969-73.
- 28 Nishihara K, Koga A, Sumiyoshi K, Kayashima K, Koso E. Intrahepatic calculi associated with cholangiocarcinoma. *Jpn J Surg.* 1986; **16**: 367-70.
- 29 Soreide K, Korner H, Havnen J, Soreide JA. Bile duct cysts in adults. *Br J Surg.* 2004; **91**: 1538-48.
- 30 Sithithaworn P, Yongvanit P, Duengai K, Kiatsopit N, Pairojkul C. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; **21**: 301-8.
- 31 Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Arase Y, Murashima N, Chayama K, Kumada H. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis.

- Cancer*. 2000; **88**: 2471-7.
- 32 Lee TY, Lee SS, Jung SW, Jeon SH, Yun SC, Oh HC, Kwon S, Lee SK, Seo DW, Kim MH, Suh DJ. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2008; **103**: 1716-20.
- 33 Yen S, Hsieh CC, MacMahon B. Extrahepatic bile duct cancer and smoking, beverage consumption, past medical history, and oral-contraceptive use. *Cancer*. 1987; **59**: 2112-6.
- 34 Rubel LR, Ishak KG. Thorotrast-associated cholangiocarcinoma: an epidemiologic and clinicopathologic study. *Cancer*. 1982; **50**: 1408-15.
- 35 Wong O, Whorton MD, Foliart DE, Ragland D. An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-1982. *Am J Ind Med*. 1991; **20**: 317-34.
- 36 Lowenfels AB, Norman J. Isoniazid and bile duct cancer. *Jama*. 1978; **240**: 434-5.
- 37 Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Mattock H, Straif K. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol*. 2014; **15**: 924-5.
- 38 Kubo S, Nakanuma Y, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nozawa A, Nishioka T,

Kinoshita M, Hamano G, Terajima H, Tachiyama G, Matsumura Y, Yamada T, Tanaka H, Nakamori S, Arimoto A, Kawada N, Fujikawa M, Fujishima H, Sugawara Y, Tanaka S, Toyokawa H, Kuwae Y, Ohsawa M, Uehara S, Sato KK, Hayashi T, Endo G. Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; **21**: 479-88.

39 Kubo S, Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Nishioka T, Hamano G, Ito T, Abue M, Aoki M, Nakagawa K, Unno M, Hijioka S, Fujiyoshi T, Shimizu Y, Mizuguchi T, Shirabe K, Nishie A, Oda Y, Takenaka K, Kobarai T, Hisano T, Saiura A, Numao H, Toda M, Kuwae Y, Nakanuma Y, Endo G. Characteristics of printing company workers newly diagnosed with occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; **21**: 809-17.

40 Kaneko R, Kubo S, Sato Y. Comparison of Clinical Characteristics between Occupational and Sporadic Young-Onset Cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; **16**: 7195-200.

41 Yamamoto S, Kubo S, Hai S, Uenishi T, Yamamoto T, Shuto T, Takemura S, Tanaka H, Yamazaki O, Hirohashi K, Tanaka T. Hepatitis C virus infection as a

- likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.* 2004; **95**: 592-5.
- 42 IARC. IARC(2012) A Review of Human Carcinogens: *Opisthorchis viverrini* and *Clonorchis sinensis*. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* 341-70.
- 43 Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; **54**: 173-84.
- 44 Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, Maranki JL, Camp ER, Denlinger CS. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer.* 2016; **122**: 1349-69.
- 45 Ye XH, Huai JP, Ding J, Chen YP, Sun XC. Smoking, alcohol consumption, and the risk of extrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013; **19**: 8780-8.
- 46 Li L, Gan Y, Li W, Wu C, Lu Z. Overweight, obesity and the risk of gallbladder and extrahepatic bile duct cancers: A meta-analysis of observational studies. *Obesity (Silver Spring).* 2016; **24**: 1786-802.
- 47 Watanabe H, Date K, Itoi T, Matsubayashi H, Yokoyama N, Yamano M, Ajioka Y, Nishikura K. Histological and genetic changes in malignant transformation of

- gallbladder adenoma. *Ann Oncol.* 1999; **10 Suppl 4**: 136-9.
- 48 Tsuchida A, Itoi T. Carcinogenesis and chemoprevention of biliary tract cancer in pancreaticobiliary maljunction. *World J Gastrointest Oncol.* 2010; **2**: 130-5.
- 49 Lazaridis KN, LaRusso NF. The Cholangiopathies. *Mayo Clin Proc.* 2015; **90**: 791-800.
- 50 Ebata T, Mizuno T, Nagino M. Current topic of interest: classification of intrahepatic and hilar cholangiocarcinomas. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2016; **113**: 1525-32.
- 51 Hofmann JJ, Zovein AC, Koh H, Radtke F, Weinmaster G, Iruela-Arispe ML. Jagged1 in the portal vein mesenchyme regulates intrahepatic bile duct development: insights into Alagille syndrome. *Development.* 2010; **137**: 4061-72.
- 52 Sekiya S, Suzuki A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. *J Clin Invest.* 2012; **122**: 3914-8.
- 53 Fan B, Malato Y, Calvisi DF, Naqvi S, Razumilava N, Ribback S, Gores GJ, Dombrowski F, Evert M, Chen X, Willenbring H. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice. *J Clin Invest.* 2012; **122**: 2911-5.
- 54 Nakajima T, Kondo Y. A clinicopathologic study of intrahepatic

- cholangiocarcinoma containing a component of squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1990; **65**: 1401-4.
- 55 Lee EY, Kim C, Kim MJ, Park JY, Park SW, Song SY, Chung JB, Kim H, Bang S. Signet ring cell carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Gut Liver*. 2010; **4**: 402-6.
- 56 Lubana SS, Singh N, Seligman B, Tuli SS, Heimann DM. First Reported Case of Primary Intrahepatic Cholangiocarcinoma with Pure Squamous Cell Histology: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2015; **16**: 438-44.
- 57 Zhang S, Jia J, Bi X, Jiang Q, Zhao Y, Chen Y, Xu Q, Lan Z, Zhang J, Zhang Z, Wang C. Sarcomatoid carcinoma of the common bile duct: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; **96**: e5751.
- 58 Kuraoka K, Taniyama K, Fujitaka T, Nakatsuka H, Nakayama H, Yasui W. Small cell carcinoma of the extrahepatic bile duct: case report and immunohistochemical analysis. *Pathol Int*. 2003; **53**: 887-91.
- 59 Hosonuma K, Sato K, Honma M, Kashiwabara K, Takahashi H, Takagi H, Mori M. Small-cell carcinoma of the extrahepatic bile duct: a case report and review of the literature. *Hepatol Int*. 2008; **2**: 129-32.
- 60 Kihara Y, Yokomizo H, Urata T, Nagamine M, Hirata T. A case report of primary

- neuroendocrine carcinoma of the perihilar bile duct. *BMC Surg.* 2015; **15**: 125.
- 61 Sasatomi E, Nalesnik MA, Marsh JW. Neuroendocrine carcinoma of the extrahepatic bile duct: case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2013; **19**: 4616-23.
- 62 Chamberlain RS, Blumgart LH. Carcinoid tumors of the extrahepatic bile duct. A rare cause of malignant biliary obstruction. *Cancer.* 1999; **86**: 1959-65.
- 63 Lee JH, Lee KG, Oh YH, Paik SS, Park HK, Lee KS. Carcinoid tumors of the extrahepatic biliary tract: report of four cases. *Surg Today.* 2011; **41**: 430-5.
- 64 Lee SY, Shia J, Kingham TP, Jarnagin WR. Carcinosarcoma of the bile duct: a case report and review of literature. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016; **5**: 72-8.
- 65 Nomura K, Aizawa S, Ushigome S. Carcinosarcoma of the liver. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; **124**: 888-90.
- 66 Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer.* 1995; **75**: 171-90.
- 67 Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Schwartz L, Kemeny N, O'Reilly E, Abou-Alfa GK, Shimada H, Blumgart LH, Jarnagin WR. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising

- frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg.* 2008; **248**: 84-96.
- 68 Morimoto Y, Tanaka Y, Ito T, Nakahara M, Nakaba H, Nishida T, Fujikawa M, Ito T, Yamamoto S, Kitagawa T. Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003; **10**: 432-40.
- 69 Aoba T, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y, Nagino M. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma: location, number, or ratio of involved nodes. *Ann Surg.* 2013; **257**: 718-25.
- 70 Wakai T, Shirai Y, Moroda T, Yokoyama N, Hatakeyama K. Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer.* 2005; **103**: 1210-6.
- 71 日本肝胆膵外科学会. 胆道癌診療ガイドライン改訂第2版. 2014.
- 72 Valle JW, Furuse J, Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, Bridgewater J, Okusaka T. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol.* 2014; **25**: 391-8.
- 73 Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A,

Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J.

Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*.

2010; **362**: 1273-81.

74 Furuse J, Okusaka T, Boku N, Ohkawa S, Sawaki A, Masumoto T, Funakoshi A. S-1

monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a

multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008; **62**: 849-55.

75 Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C. Phase II study of S-1 in

patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer*. 2004; **91**: 1769-74.

76 Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in

advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014; **25**: 2328-38.

77 Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y.

Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center

34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg*. 2013; **258**: 129-40.

78 Ikeda A, Miyashiro I, Nakayama T, Ioka A, Tabuchi T, Ito Y, Tsukuma H.

Descriptive epidemiology of bile duct carcinoma in Osaka. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;

43: 1150-5.

79 Okamoto N. A history of the cancer registration system in Japan. *Int J Clin Oncol*.

2008; **13**: 90-6.

80 Government of Kanagawa prefecture. Annual report of Kanagawa Cancer Registry
40th edition. 2016.

81 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. 地域がん登録による罹患全国推計の方法. 国立がん研究センターがん情報サービス.
2015.

82 Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N,
Sakabe R, Ohge H, Sueda T. Prognostic factors after surgical resection for
intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011; **18**: 651-8.

83 Valle JW, Wasan H, Lopes A, Backen AC, Palmer DH, Morris K, Duggan M,
Cunningham D, Anthony DA, Corrie P, Madhusudan S, Maraveyas A, Ross PJ,
Waters JS, Steward WP, Rees C, Beare S, Dive C, Bridgewater JA. Cediranib or
placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients
with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial. *Lancet
Oncol*. 2015; **16**: 967-78.

84 Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J, Ikeda H. Pathological
classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J*

Hepatol. 2010; **2**: 419-27.

85 Kaneko R, Kubota M, Hagiwara H, Nakazaki N, Tagawa T, Kuwata C, Kato S, Kim M, Kusayanagi S, Ogawa M, Sato Y. Clinical characteristics and exposure to organic solvents in young-onset cholangiocarcinoma cases from Rosai Hospital Group illness and career data base. *Kanzo.* 2015; **56**: 332-40.

86 Kaneko R, Nakazaki N, Tagawa T, Oishi C, Kato S, Hara K, Kim M, Kusayanagi S, Ogawa M, Sato Y. Preliminary analysis of labour effect on genesis of cholangiocarcinoma. *Journal of Japanese Society of Gastroenterology.* 2014; **111**: 550-11.

87 Sugimoto S, Matsubayashi H, Kimura H, Sasaki K, Nagata K, Ohno S, Uesaka K, Mori K, Imai K, Hotta K, Takizawa K, Kakushima N, Tanaka M, Kawata N, Ono H. Diagnosis of bile duct cancer by bile cytology: usefulness of post-brushing biliary lavage fluid. *Endosc Int Open.* 2015; **3**: E323-8.

88 Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut.* 2012; **61**: 1657-69.

- 89 Levenson RM, Jr., Ihde DC, Matthews MJ, Cohen MH, Gazdar AF, Bunn PA, Jr., Minna JD. Small cell carcinoma presenting as an extrapulmonary neoplasm: sites of origin and response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 1981; **67**: 607-12.
- 90 Udagawa H, Tsutsumi K, Kinoshita Y, Nakamura T, Ueno M, Kajiyama Y, Tsurumaru M. [Therapeutic strategy for adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a study based on a comparison with squamous cell carcinoma]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1999; **100**: 261-4.
- 91 Binenbaum Y, Na'ara S, Gil Z. Gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Drug Resist Updat.* 2015; **23**: 55-68.

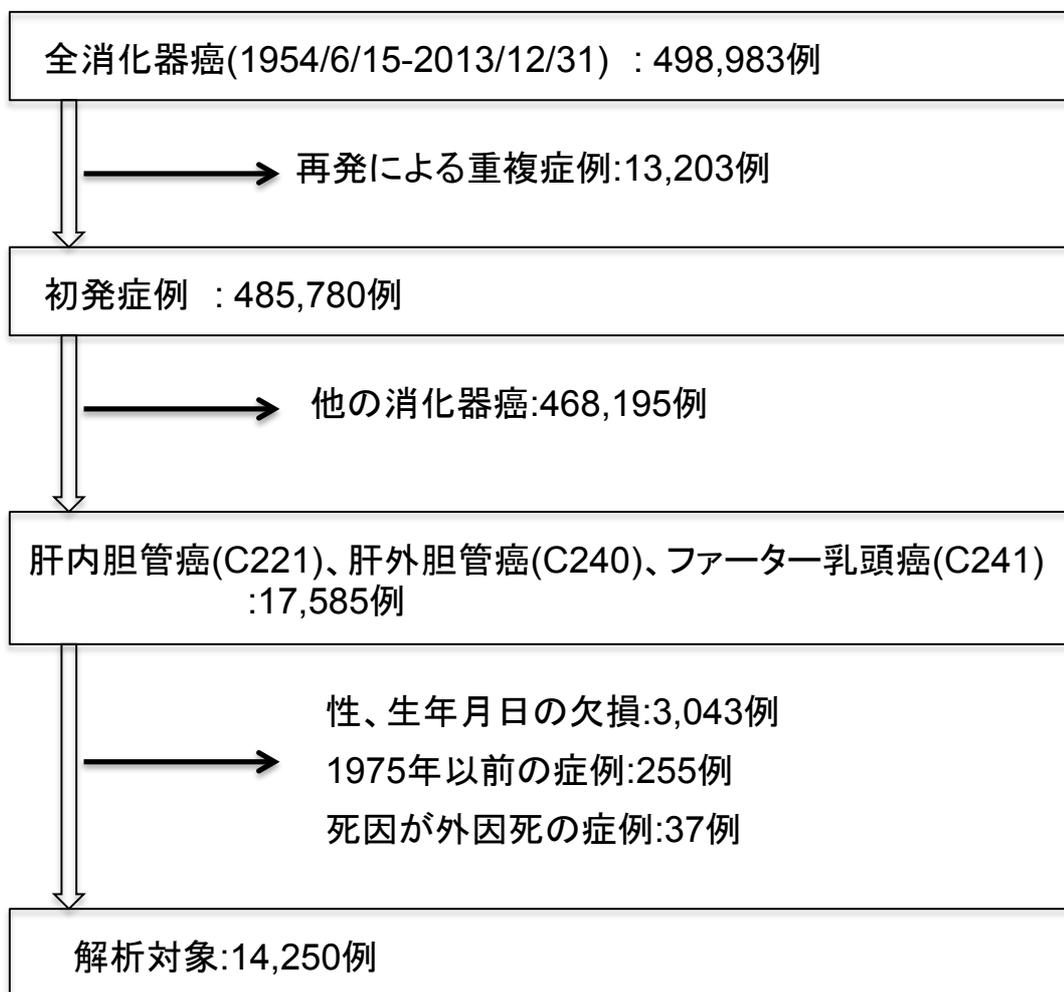


図1 解析対象となる胆管癌の抽出の流れ

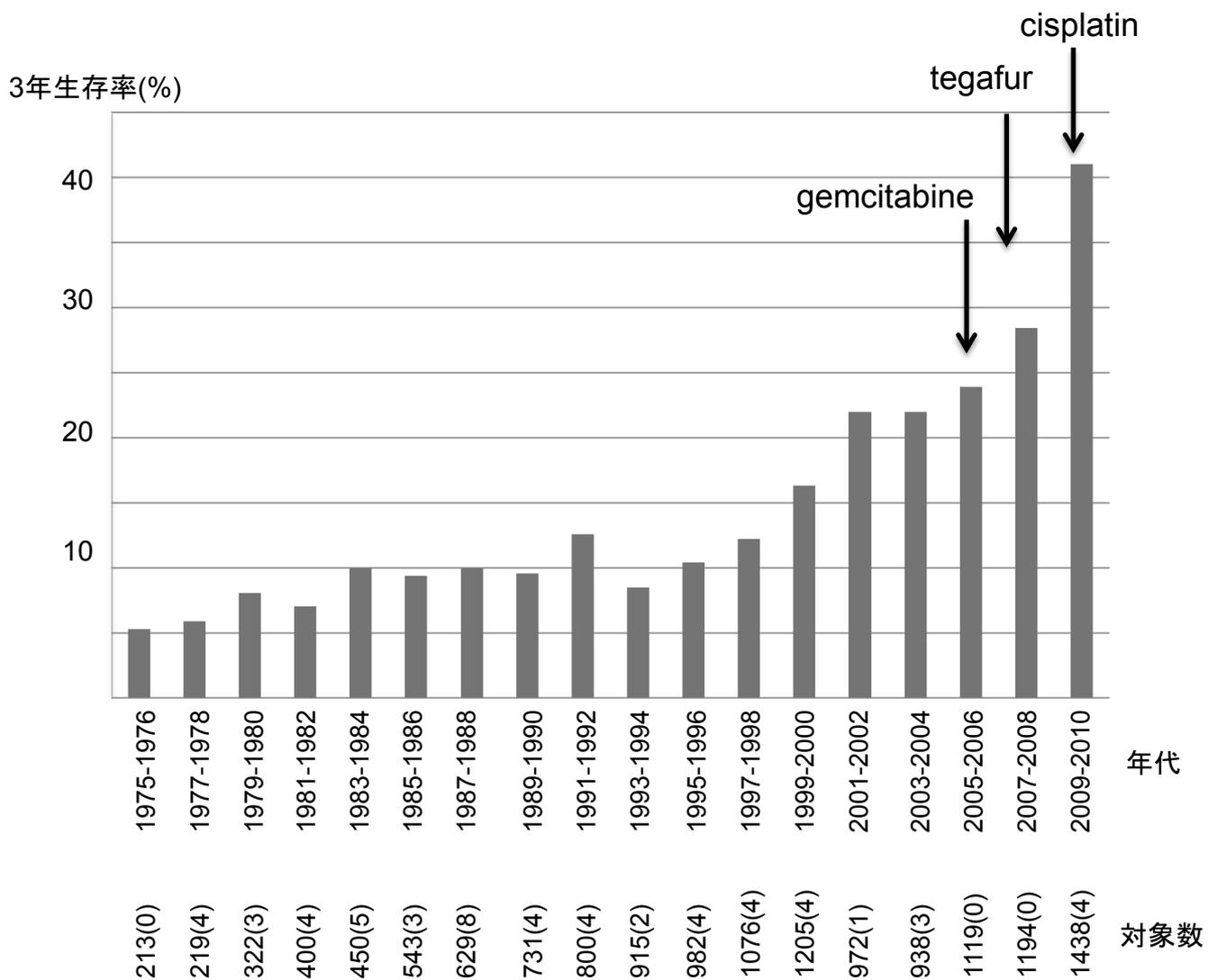


図1 2年ごとの胆管癌年齢調整3年生存率の推移

生存時間解析が可能であった14146例における、年齢調整3年生存率の変遷。
対象数内の()は、各年代の脱落による打ち切り症例数を示す。

5年生存率(%)

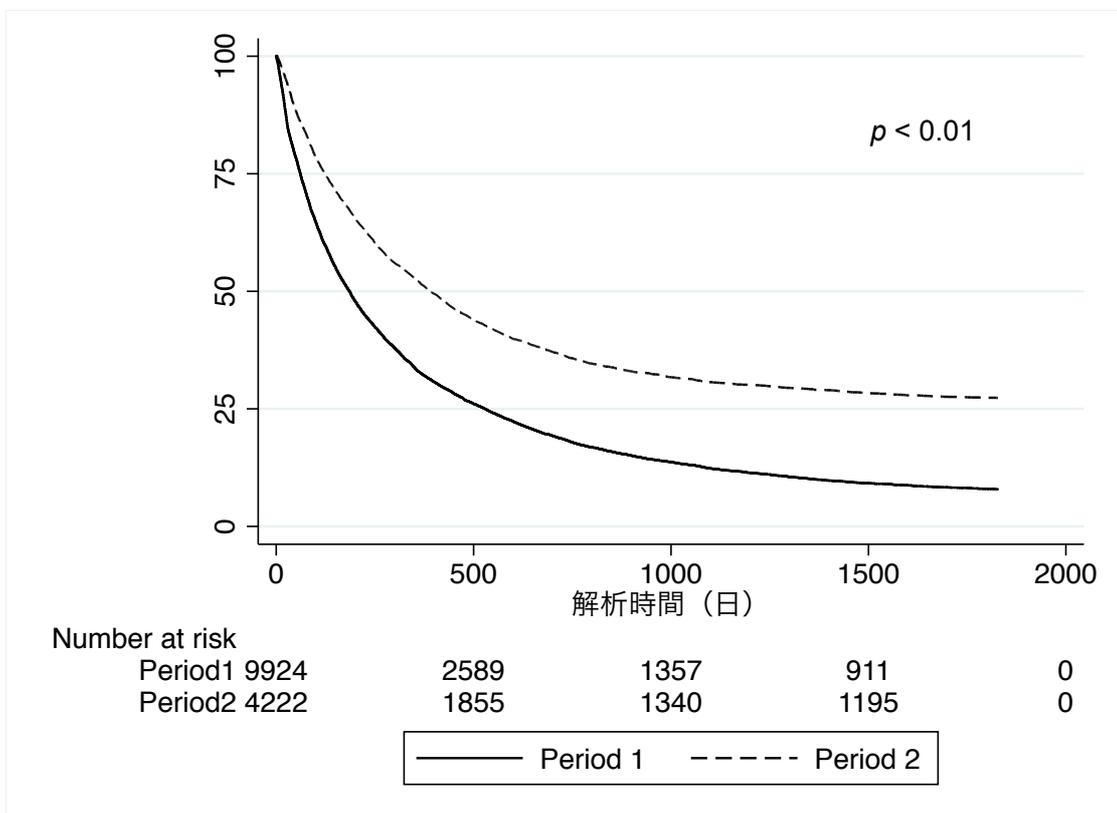


図3 胆管癌症例における全死亡を用いた各診断時期におけるKaplan-Meier 生存曲線

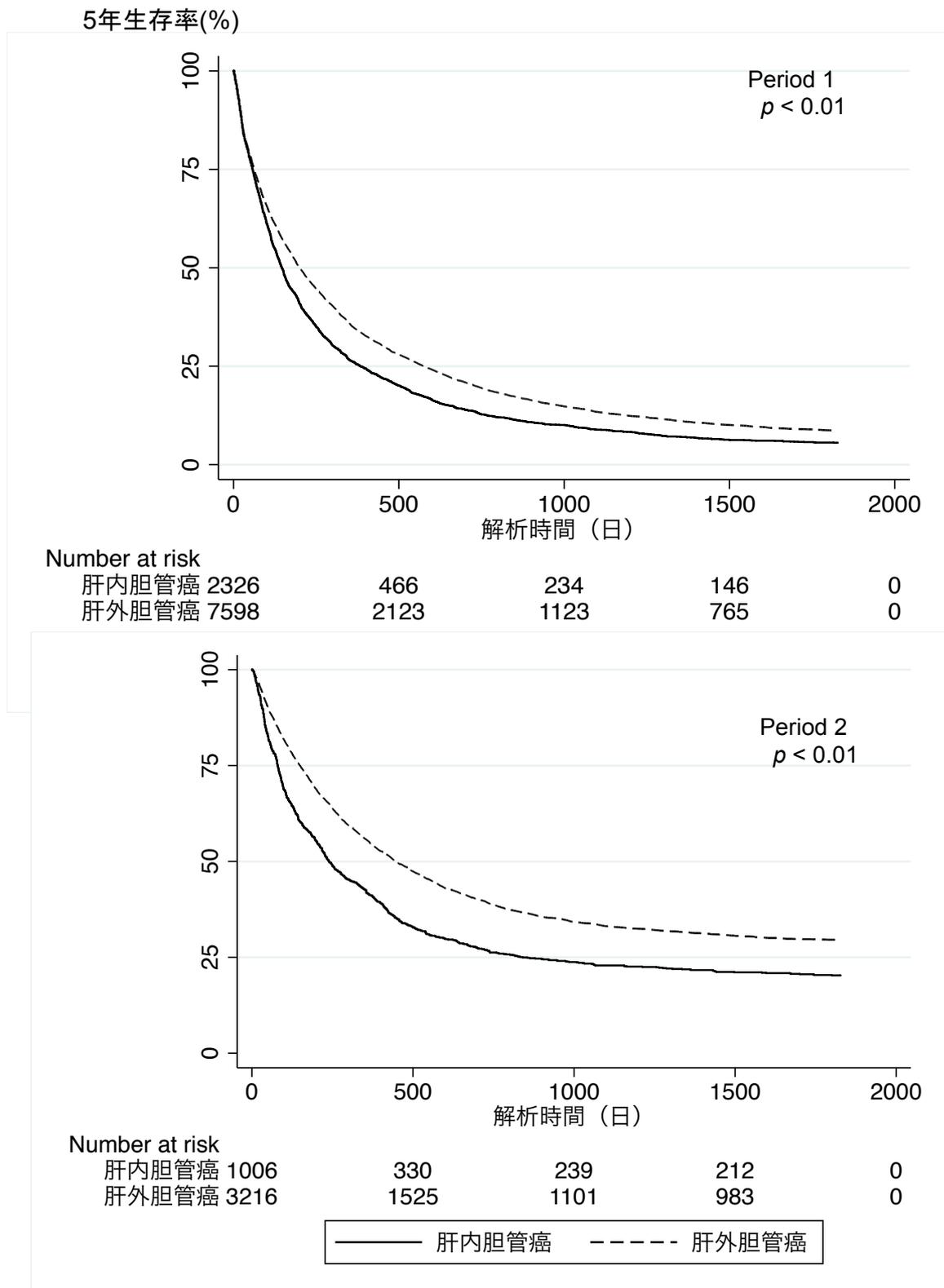


図4 胆管癌症例における全死亡を用いた各診断時期における腫瘍占拠部位ごとの生存曲線

5年生存率(%)

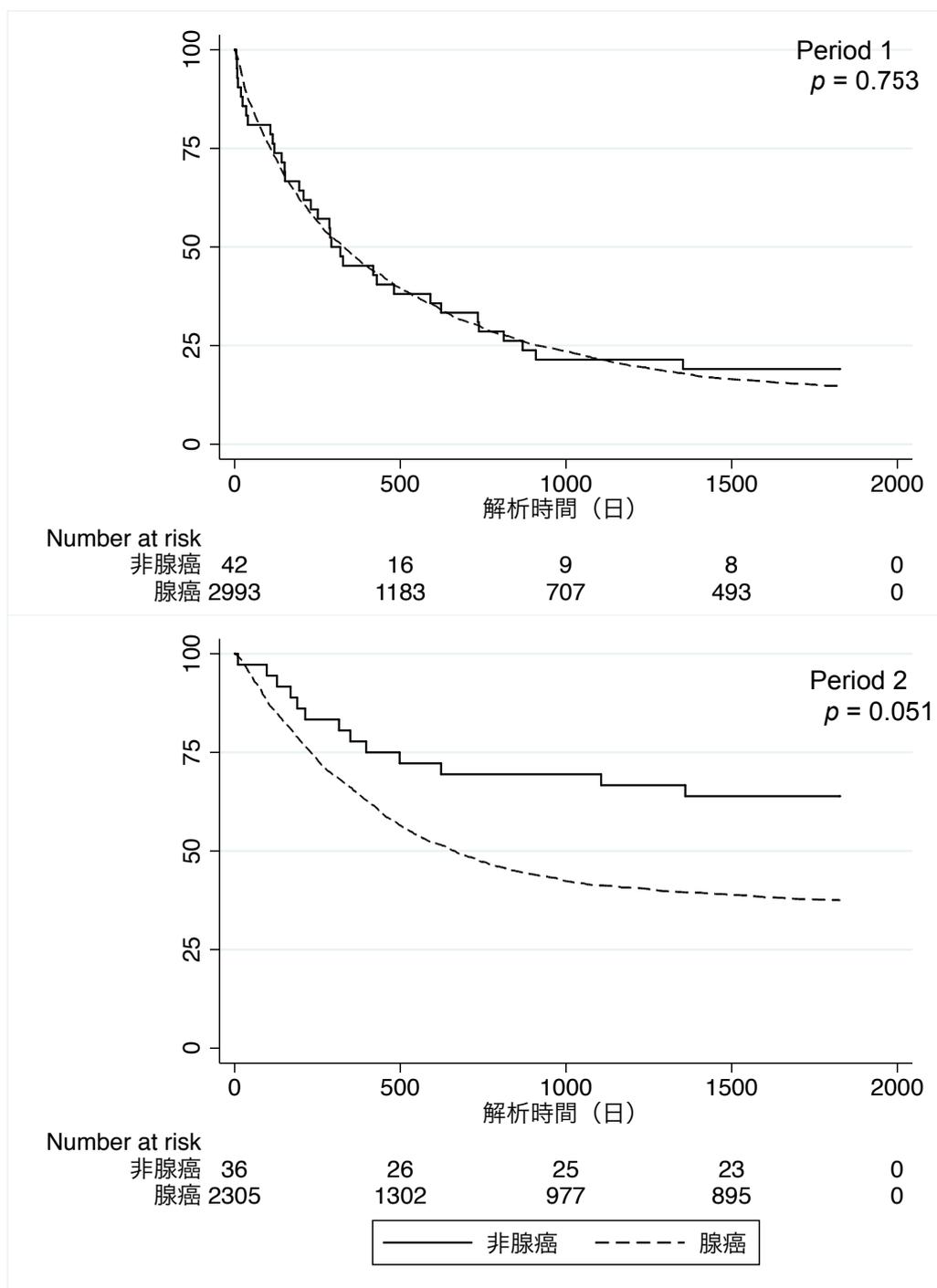


図5 胆管癌症例における全死亡を用いた各診断時期における病理組織型別の生存曲線

上段はPeriod1(1976-2005)、下段はPeriod2(2006-2013)におけるKaplan-Meier法を用いた生存曲線。 p 値はLog-rank検定を用いて算出した。時代の変遷とともに腺癌、非腺癌ともに予後は改善したが、非腺癌の改善率が著しく高かった。

表1. 全胆管癌患者の属性

	全体 [†]	ICD10			腫瘍占拠部位	
		C221	C240	C241	肝内	肝外
N(%)	14250(100)	3364(23.6)	9262(65.0)	1624(11.4)	3364(23.6)	10886(76.4)
診断時年齢						
(Mean±SD)	71.4±11.5	69.6±11.4	72.4±11.4	69.2±11.2	69.6±11.4	71.9±11.4
死亡時年齢						
(Mean±SD)	72.8±11.4	70.6±11.4	73.8±11.3	72.0±11.7	70.6±11.4	73.5±11.3
性別						
男性	8321(58.4)	2025(60.2)	5329(57.6)	967(59.5)	2025(60.2)	6296(57.8)
女性	5929(41.6)	1339(39.8)	3933(42.5)	657(40.5)	1339(39.8)	4590(42.2)
診断時期[§]						
Period 1	10020(70.3)	2353(67.0)	6608(71.4)	1059(65.2)	2353(67.0)	7667(70.4)
Period 2	4230(29.7)	1011(30.1)	2654(28.7)	565(34.8)	1011(30.1)	3219(29.6)
手術の有無						
有	5896(41.4)	962(28.6)	3844(41.5)	1090(67.1)	962(28.6)	4934(45.3)
無	8354(58.6)	2402(71.4)	5418(58.5)	534(32.9)	2402(71.4)	5952(54.7)

[†]性別、年齢、腫瘍占拠部位、診断時期の全情報が取得できた14,250例のデータ

[§] 診断時期: Period 1: 1976–2005, Period 2: 2006–2013.

表 2. 病理組織型登録が得られた胆管癌症例の属性

属性	N(%)	肝内胆管癌	肝外胆管癌	P 値 [†]
全体 (N=5420)		1404(25.9)	4016(74.1)	
性別				0.784
男性		892(63.6)	2535(63.1)	
女性		512(36.5)	1481(36.9)	
診断時年齢[†]				<0.001***
<50		96(6.8)	184(4.6)	
50-59		245(17.5)	535(13.3)	
60-69		424(30.2)	1210(30.1)	
70-79		501(35.7)	1447(36.0)	
80≦		138(9.8)	640(15.9)	
病理組織型				0.017*
腺癌		1374(97.9)	3966(98.8)	
非腺癌		30(2.1)	50(1.3)	
手術の有無				<0.001***
有		576(41.0)	2584(64.3)	
無		828(59.0)	1432(35.7)	
Period 1 (N=3074)				
性別				0.331
男性		546(62.6)	1337(60.7)	
女性		326(37.4)	865(39.3)	
診断時年齢[†]				0.041
<50		66(7.8)	128(5.8)	
50-59		167(19.2)	380(17.3)	
60-69		272(31.2)	682(31.0)	
70-79		284(32.6)	731(33.2)	
80≦		83(9.5)	281(12.8)	
病理組織型				0.128
腺癌		855(98.0)	2175(98.8)	
非腺癌		17(2.0)	27(1.2)	
手術の有無				<0.001***
有		367(42.1)	1520(69.0)	
無		505(57.9)	682(31.0)	
Period 2 (N=2346)				
性別				0.668
男性		346(65.0)	1198(66.0)	
女性		186(35.0)	616(34.0)	
診断時年齢[†]				<0.001***
<50		30(5.6)	56(3.1)	
50-59		78(14.7)	155(8.5)	
60-69		152(28.6)	528(29.1)	
70-79		217(40.8)	716(39.5)	
80≦		55(10.3)	359(19.8)	
病理組織型				0.052
腺癌		519(97.6)	1791(98.7)	
非腺癌		13(2.4)	23(1.3)	
手術の有無				<0.001***
有		209(39.3)	1064(58.7)	
無		323(60.7)	750(41.4)	

[†]診断時年齢は10歳区切りの年齢階級とした。

P 値 <0.05、<0.01**あるいは<0.001***を統計学的有意とした。

表 3. 胆管癌症例における全死亡に関する各因子の調整済ハザード比

属性	ハザード比 (95% CI) [†]	
	全死亡	P 値 [§]
診断時期[‡]		
Period 1	1.00(ref)	
Period 2	0.49(0.46–0.52)	<0.001***
診断時年齢		
<50	1.00(ref)	
50–59	0.81(0.69–0.94)	0.008**
60–69	0.88(0.76–1.02)	0.094
70–79	0.91(0.78–1.04)	0.178
80 ≤	1.30(1.12–1.53)	0.001**
性別		
男性	1.00(ref)	
女性	1.02(0.95–1.08)	0.593
腫瘍占拠部位		
肝外	1.00(ref)	
肝内	1.41(1.31–1.53)	<0.001***
病理組織型		
腺癌	1.00(ref)	
非腺癌	0.72(0.54–0.96)	0.025*
手術の有無		
無	1.00(ref)	
有	0.54(0.51–0.58)	<0.001***

[†]診断時期、年齢、性別、腫瘍占拠部位、病理組織型、手術の有無の情報が得られた 5420例についてCox比例ハザードモデルを用いて解析した。

[‡]診断時期: Period 1: 1976–2005, Period 2: 2006–2013.

[§]P 値 <0.05*, <0.01** あるいは<0.001*** を統計学的有意とした。

表 4. 胆管癌症例における全死亡に関する診断時病期を含めた各因子の調整済ハザード比

属性	ハザード比 (95% CI) [†]	
	全死亡	P 値 [§]
診断時期[‡]		
Period 1	1.00(ref)	
Period 2	0.70(0.53–0.94)	0.016*
診断時年齢		
<50	1.00(ref)	
50–59	1.16(0.79–1.70)	0.435
60–69	1.14(0.81–1.62)	0.451
70–79	0.24(0.88–1.75)	0.219
80 ≤	1.98(1.38–2.84)	<0.001***
性別		
男性	1.00(ref)	
女性	0.98(0.87–1.11)	0.758
腫瘍占拠部位		
肝外	1.00(ref)	
肝内	1.46(1.28–1.67)	<0.001***
病理組織型		
腺癌	1.00(ref)	
非腺癌	0.39(0.19–0.78)	0.008**
手術の有無		
無	1.00(ref)	
有	0.69(0.61–0.78)	<0.001***
TNM分類による病期		
Stage 1–3	1.00(ref)	
Stage 4	3.18(2.78–3.65)	<0.001***

[†]診断時期、年齢、性別、腫瘍占拠部位、病理組織型、手術の有無、病期の情報が得られた1897例についてCox比例ハザードモデルを用いて解析した。

[‡]診断時期: Period 1: 1976–2005, Period 2: 2006–2013.

[§]P 値 <0.05*、<0.01** あるいは<0.001***統計学的有意とした。

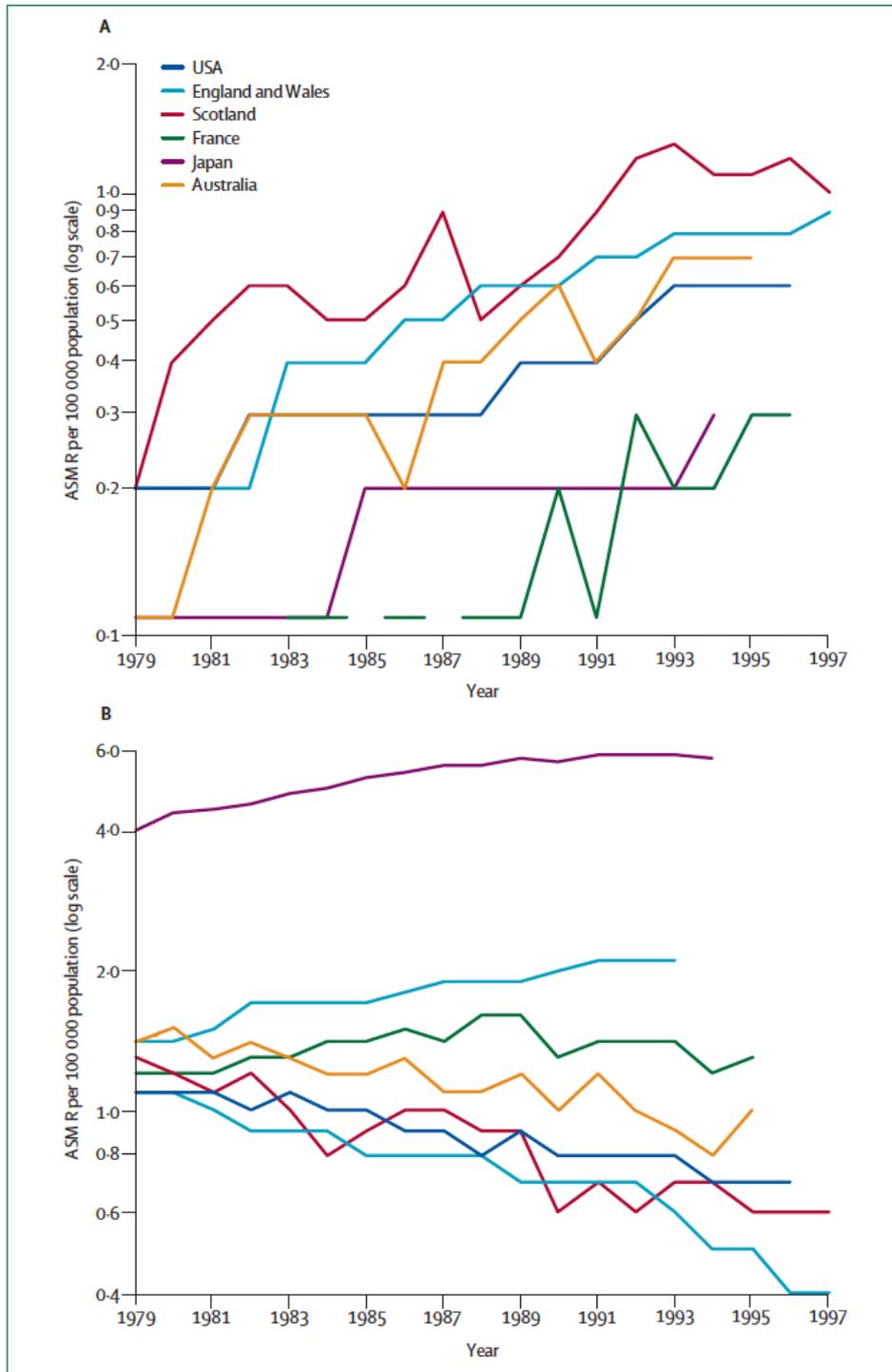
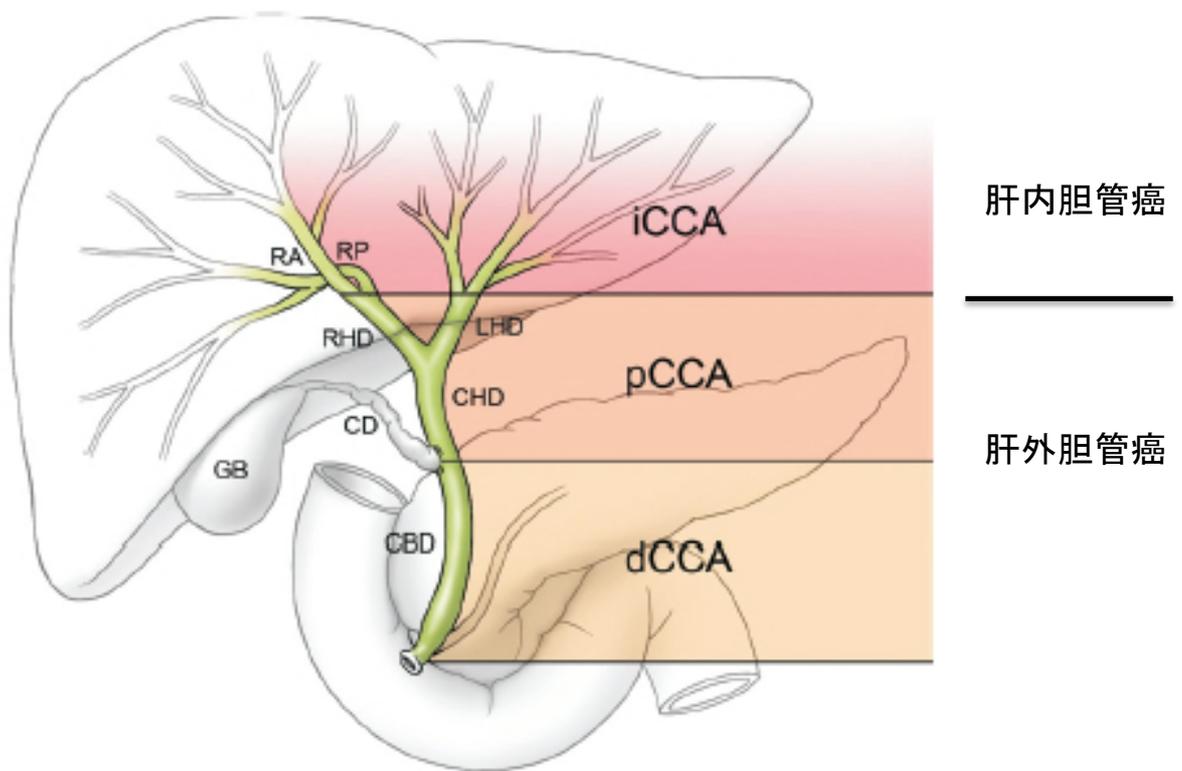


Figure 1: International age-standardised mortality rates (ASMR) for intrahepatic cholangiocarcinoma (A) and for gall bladder and extrahepatic cholangiocarcinoma (B)

付録1 先進国における肝内胆管癌と肝外胆管癌の年齢調整死亡率

Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2005; 366: 1303-14.



付録2 胆管癌の部位

iCCA : intrahepatic cholangiocarcinoma

pCCA : perihilar cholangiocarcinoma

dCCA : distal cholangiocarcinoma

Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New
*Gut and Liver*2017;11:13-26.

(表)



231-8790

037

横 浜 市 中 区 富 士 見 町 三 一
神 奈 川 県 総 合 医 療 会 館 三 階
(受取人)
神 奈 川 県 医 師 会
地 域 保 健 課 行

差出人 医療機関所在地
医療機関名
電話番号



(裏)

の り し ろ

の り し ろ

悪性新生物登録票 (秘)

年 月 日

ふりがな	男・女
氏名	ID番号
生年月日	明 大 昭 平 年 月 日 才
住所	入院・外来
診断名	1 初発 2 再発 3 治療後 4 疑い例 石・左・肉腫
病理組織所見	
診断年月日	白袍診断日 昭 平 年 月 日 初回診断日 昭 平 年 月 日
診断方法	1 腫瘍マーカー 2 臨床的決定 3 エックス線 4 内視鏡 5 手術 6 細胞診 7 組織診(原発巣・転移巣) 8 病理診断 9 画像診断 A 不明
病巣の拡がり	0 上区内 1 原局 2 近隣リンパ節転移 3 局性腫瘍浸潤 4 遠隔転移 9 不明
病期	T () N () M () ステージ ()
主たる治療	1 手術 2 放射線 3 化学療法 4 内分泌 5 免疫療法 6 体腔鏡 7 内視鏡 8 対症療法 9 不明 A 診断のみ (転院先医療機関名)
手術年月日	昭 平 年 月 日
外科的治療結果	1 原発巣完全切除 2 原発巣不完全切除 3 原発巣切除浄化程度不明 4 姑息/対症/転移巣切除 9 不詳
発見の経緯	1 がん検診 2 健診・人間ドック 3 他疾患の経過観察中 4 別検 5 その他
死亡年月日	平 年 月 日 本院、自宅、その他
最終生存年月日	平 年 月 日

ここから折って下さい

登録票の記入要領

- 1) 各項目：該当する数字を選んでください。複数回答可
- 2) 日付：和暦・西暦どちらでも可能です。
- 3) 診断名：転移の場合は原発部位を記入してください。
- 4) 初回診断日：副癌で診断された場合や再発・治療開始後の場合初めて診断された日を記入してください。
- 5) 病期：臨床病期を記入してください。
- 6) 主たる治療：診断のみの場合、転院先を()内に記入してください。
- 7) 転帰：死亡している場合は死亡年月日・死亡場所を記入してください。

太字についての項目は必須項目ですのでできるだけ記入してください。

この登録情報は、個人情報保護法の「第三者提供の適用除外」として、本人の同意を得る必要はありません。また、神奈川県医師会及び神奈川県立がんセンターでは、個人情報保護法に基づき、地域がん登録事業以外には使用いたしません。

※ 秘密書庫につき「のりしろ」の箇所は完全に封をして下さい。

ここから折って下さい

の り し ろ

の り し ろ

付録3 神奈川県地域がん登録に利用される悪性新生物登録票

神奈川県悪性新生物登録事業年報第28報

3. 神奈川県悪性新生物登録システム

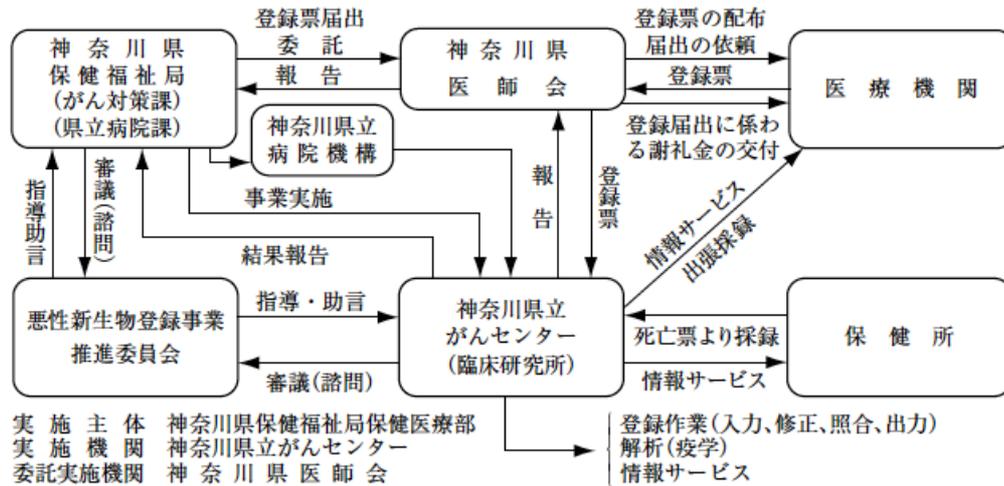


図1 神奈川県悪性新生物登録事業システム

付録4 神奈川県地域がん登録に利用される悪性新生物登録票

神奈川県悪性新生物登録事業年報第28報

Characteristics	Definition by ICD-O-3
adenocarcinoma [†]	<p>Intrahepatic Bile Tract</p> <p>8160,8140-8141, 8143,8147,8162,8190,8201,8210-8211 8221,8230-8231,8255,8260-8263,8290,8310,8315,8320 8323,8333,8380-8384,8430,8440-8441,8450,8480-8482 8490,8500,8503-8504,8510,8512,8514,8525,8542 8550-8551,8560,8562,8571-8576</p> <p>Extra Bile Tract</p> <p>8020-8022,8050,8140-8141,8143,8144,8147,8160,8162 8190,8200,8201,8210-8211,8221,8230-8231,8251,8255 8260-8263,8290,8310,8315,8320,8323,8333,8350, 8380-8384,8430,8440-8441,8450,8480,8482,8490 8500,8503-8504,8510,8512,8514,8521,8525,8542,8550 8551,8560-8562,8570,8571-8576</p>

[†]Adenocarcinoma of the bile duct using Information Network on Rare Cancers RARECARENet.

付録5 腺癌と非腺癌の定義

The World Health Organization International Histological Classification of Tumors and the International Agency for Research on Cancer and Rare Care Net Information Network on Rare Cancer