

胆道癌罹患率とコメ収穫量との年齢階級別都道府県別比較 — 米どころ 10 道県での検討 —

飯坂侑奈 *・於保祐子 **

* 食生活科学科 ** 食生活科学科 応用栄養学研究室

Comparison of biliary tract cancer incidence and rice yield by age group and prefecture

Yuuna IISAKA *and Yuko OHO**

*, ** Department of Food and Health Sciences, Jissen Women's University

Biliary tract cancer is difficult to detect and treat at an early stage; thus, its prevention is important. Regional differences exist in disease incidence, and Japan is one of the highest-risk countries, particularly Tohoku. In addition to genetic polymorphisms, diseases such as gallstones, nutritional excess of fat, and environmental factors such as chemical substances are listed as risk factors for high incidence. Previous studies have suggested a relationship between herbicides used in rice cultivation and morbidity and mortality. In the present study, we examined the correlations between incidence rates by age group and rice yields in ten prefectures with high yields and discussed the relationship between biliary tract cancer and rice cultivation. Positive correlations between rice yield per 100,000 individuals and cancer incidence rates were observed, which were influenced more strongly by aging. This age-dependent effect can be explained by the fact that the mass spraying of pesticides in the 1970s was the main harmful factor and that the effect on individuals aged >20 and >30 years appeared 50 years later. In this case, the strong correlation in older individuals can be expected to gradually dissipate over the next 10–20 years. However, if the total number of adverse factors were a problem, the age-dependent effect would remain to some degree depending on environmental improvement. It can be concluded that efforts should be carefully implemented to reduce or eliminate pesticide use from an epidemiological perspective.

Keywords : biliary-tract cancer (胆道癌), incidence rate (罹患率), rice yield (コメ収穫量), risk factor (危険因子), herbicide (除草剤), age dependency (年齢依存性)

1. 緒言

一生のうちに癌に罹患する可能性を示す生涯罹患率は日本において 2019 年に男性 65.5%、女性 51.2%で、2 人に 1 人が癌に罹患する状況になっている¹⁾。中でも、胆管癌と胆嚢癌を合わせた胆道癌は、早期発見できるケースが少なく膵癌に次いで治療成績が悪い。抗ガン剤が効かない症例もあるなど生存率が低く、特に胆嚢癌の場合、黄疸などの症状が出現し来院する患者の多くは Stage III/IV の進行癌で 5 年生存率が不良である²⁾。このように、胆道癌、特に胆嚢癌の早期発見が困難であることを考えると、予防の重要性が高い疾患と言える。

胆道癌の発症には明らかな地域差がある。日本は罹患リスクの高い国の一つである。WHO が主催し世界 185 か国・地域の最新の癌の疫学データを公開する WEB サイト「CANCER TODAY」によると³⁾、2020 年のデータ

で最も高頻度に胆嚢癌が発症する国・地域は、年齢調整なし罹患率ではチリ、ボリビアに次いで 3 位、人口の高齢化の影響を除いた年齢調整罹患率では 1 位ボリビア、以下チリ、ネパール、バングラデシュ、大韓民国の順で日本は 24 位となるが、それでも 5 段階中最も高率であるグループに属している (図 1)。また、南米インディアン男女、北インドの女性に高頻度に発症する事が知られている³⁾。更に山本は、国内において 1981 年から 1986 年の男女別の胆道癌の標準化死亡率では、男性で青森県、秋田県、山形県、新潟県が高く、女性では青森県、山形県、新潟県、福島県、山梨県が高いと述べている⁴⁾。最近の資料でも男女とも東北各県の年齢調整死亡率が高い傾向を認める (図 2)⁵⁾。

先行研究として、足立は新潟県において農薬の水道水濃度と胆道癌死亡率との関連を検討し、胆道癌、特に女

性胆嚢癌の頻度の高い新潟平野部において、その中で頻度の低い地域では除草剤のクロロニトロフェンとそのアミノ体の水道水中濃度が低いことを示した⁶⁾。また、山本は胆道癌の米作関連説を仮定して男女とも標準化死亡率の高い新潟県において地域関連研究を行なった。農作業、米作地特有の食事、米作に適した土壌・地質・水質について検討した結果、農薬についてフェノキシ系除草剤、ジフェニルエーテル系除草剤、有機塩素系除草剤、共通汚染物質ダイオキシンには注目するべきであり、食事要因については特に考慮するべきものではなく、世界で報告された要因で新潟に該当するものは認めなかったと述べている⁴⁾。

本研究では先行研究の結果を踏まえ、コメ収穫量の多い米どころ 10 道県について年齢階級別胆道癌罹患率と主食用コメ収穫量との相関関係を調べることで、胆道癌と米作との関連について検討する。

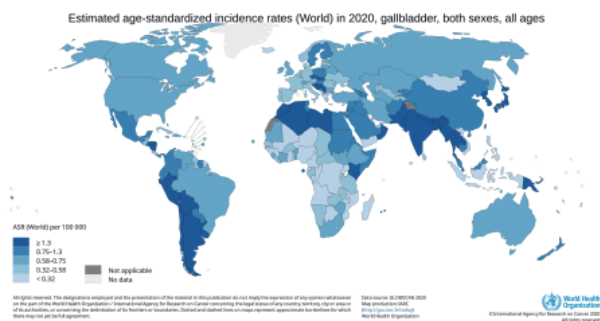


図1 世界 185 国・地域における胆嚢癌の年齢調整罹患率
文献3に示す「CANCER TODAY」のWEBサイトで、Mapsを Indicator: Inc, Sex: Both, Age groups: 0-85+, Zoom map by Global, Indicator: ASR (world), Cancer sites: Gallbladder で検索した結果を示す。日本の年齢調整罹患率は1.8。濃い青色は5段階中最も高率であることを示す。

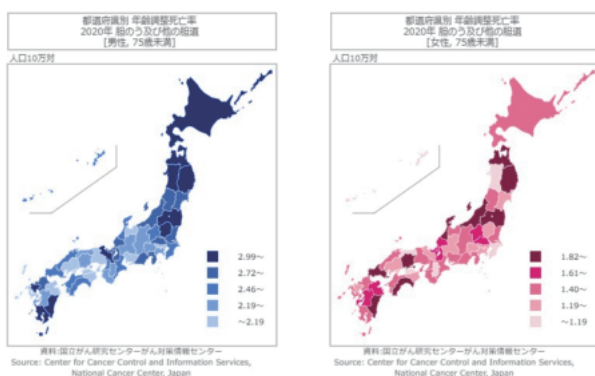


図2 2020 年都道府県別年齢調整死亡率

胆のう及び胆道癌の男女別 75 歳未満死亡率を示す。男性は濃い青、女性は海老茶で高い死亡率の県を示す。(文献5の公開データから引用)

2. 方法

「総務省統計局、統計でみる都道府県のすがた 2022」の公開資料から主食用コメ収穫量が上位の 10 道県、すなわち新潟県、北海道、秋田県、山形県、宮城県、茨城県、福島県、栃木県、千葉県、岩手県を選び、「米どころ」10 道県とした⁷⁾。がん罹患率（人口 10 万人あたり）と比較するため、都道府県別の主食用コメ収穫量⁸⁾ から各道県について人口 10 万人当たりの主食用コメ収穫量を計算し、解析に用いた。都道府県別の胆嚢・胆道癌年齢調整罹患率は「国立研究開発法人国立がん研究センターがん情報サービス」の公開資料から「都道府県別がん罹患データ（2016～2019 年）」をダウンロードし⁹⁾、「asr」：全国・都道府県別年齢調整罹患率（人口 10 万人対）、部位、性、標準人口（昭和 60 年日本人モデル人口）、診断年別」の 2019 年を用いた。胆嚢・胆道癌の年齢階級別罹患率は 60 歳以降に上昇する事から¹⁰⁾、文献 9 のダウンロードファイルから「rate」：全国・都道府県別年齢階級別（85 歳以上丸め）罹患率（人口 10 万人対）、部位、性、診断年別」2019 年の、胆嚢・胆道癌の男女総数について 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 歳の 5 つの 5 歳階級の罹患率を用いた。平均値の差の検定は対応のない両側 t 検定を、相関解析は Pearson 相関係数 (r) を R (ver.4.3.1) を用いて算出して行った。Pearson の相関係数の値を補完する目的で、一次式を用いて近似式を作成した。一次近似直線は Microsoft Excel (ver. 2307) を用いて描出した。

3. 結果

3-1. 米どころ 10 道県とそれ以外の 37 都府県との胆道癌罹患率の比較

2021 年の主食用コメ収穫量の多い米どころ 10 道県とそれ以外の 37 都府県について、2019 年の胆道癌年齢調整罹患率の平均値を比較した。その結果、10 道県の平均は人口 10 万あたり 7.1、37 都府県の平均は 6.2 で、10 道県で有意に高かった ($p < 0.02$)。

3-2. 10 道県のコメ収穫量と胆道癌罹患率

10 道県の主食用コメ収穫量と人口及び人口あたりの収穫量を示す（表 1）。なお、本研究では 2021 年（令和 3 年産）の資料を用いたが、10 道県は例年コメ収穫量の多い地域である。また、これら 10 道県の 60 歳以降の 5 歳ごとの年齢階級別胆道癌罹患率を表に示す（表 2）。

表 1 主食用コメ収穫量と人口あたりの収穫量

全国・ 都道府県	収穫量 (単位t)	人口 (単位10万人)	収穫量/人口
全国	7,007,000	12,617	555.4
新潟県	538,500	222	2425.7
北海道	527,700	525	1005.1
秋田県	422,000	97	4350.5
山形県	343,700	108	3182.4
宮城県	333,700	231	1444.6
茨城県	333,400	286	1165.7
福島県	303,600	185	1641.1
栃木県	277,800	193	1439.4
千葉県	264,100	626	421.9
岩手県	256,400	125	2051.2

「農林水産省, 2021 年産水稻の作付面積及び収穫量, 令和 3 年産水稻の収穫量」よりのデータを示す。

表 2 都道府県・年齢階級別胆道癌の罹患率(人口 10 万人あたり)

道県	60～64歳	65～69歳	70～74歳	75～79歳	80～84歳
新潟県	17.1	30.7	40.5	58.3	81.7
北海道	12.8	26.8	40.1	62.9	95.6
秋田県	10.5	25.8	61.0	76.6	131.0
山形県	13.9	38.5	45.5	79.4	101.8
宮城県	10.5	27.0	43.0	65.3	94.8
茨城県	9.7	26.8	40.1	54.4	67.5
福島県	14.6	25.2	44.1	67.6	104.7
栃木県	8.5	25.3	37.5	60.4	72.4
千葉県	16.0	22.4	29.3	51.7	69.7
岩手県	21.3	32.7	57.5	62.7	83.1

全国がん登録「都道府県別がん罹患データ (2016～2019) より 2019 年のデータを示す。

3-3. コメ収穫量と胆道癌罹患率との相関解析

10 道県ごとのコメ収穫量と年齢階級ごとの胆道癌罹患率の値を分散図に示し、一次近似直線とともに示した(図 3、表 3)。60-64 歳(図 3: ○)では、コメ収穫量と胆道癌罹患率に相関関係を認めないが($r = -0.02$)、年齢階級が上がるにつれて強い相関を示す傾向にあった(表 3)。加えて近似直線の傾きが大きくなり、80-84 歳(図 3: ■)では明らかに正の強い相関を示した($r=0.76, p<0.02$)。更に、年齢階級と近似直線の傾きとの間に正の相関を認めた(図 4、 $r = 0.96, p<0.02$)。これらの事から、10 道県において、人口 10 万人あたりのコメ収穫量と胆道癌罹患率とは、年齢が上がるにつれて強く影響される正の相関関係を持つことが分かった。

4. 考察

胆管癌・胆嚢癌を含む胆道癌発症のリスク因子として、いくつかの遺伝子多型などの遺伝的背景、膵・胆管合流異常、先天性胆道拡張症、原発性硬化性胆管炎、胆石

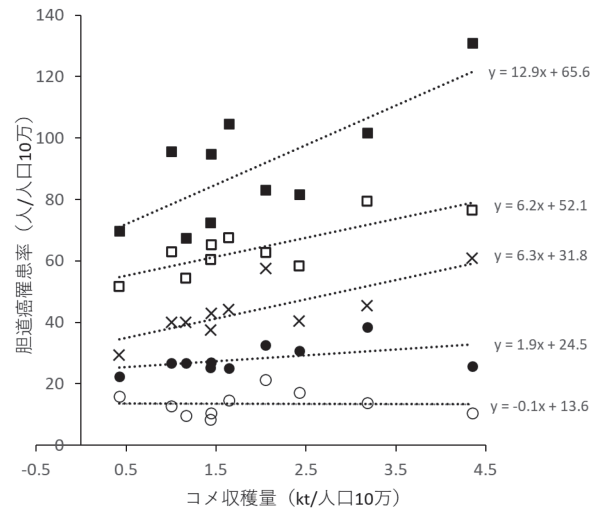


図 3 コメ収穫量と胆道癌罹患率との関係

10 道県について食用コメ収穫量と年齢階級別胆道癌罹患率の値をプロットし一次近似直線とともに示した。年齢階級は、○:60-64 歳、●:65-69 歳、×:70-74 歳、□:75-80 歳、■:80-85 歳で示す。

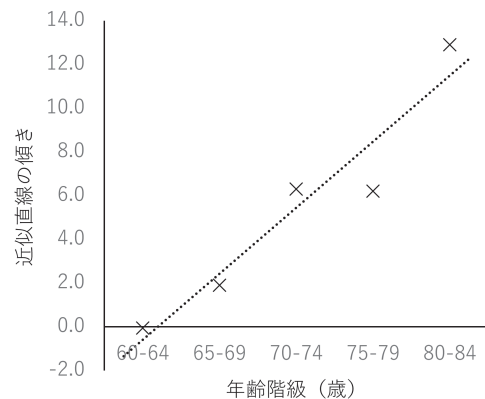


図 4 近似直線の傾きの年齢階級による変化

図 3 の一次近似直線の傾きをそれぞれの年齢階級に対してプロットし、正の相関関係を近似直線とともに示す。

表 3 コメ収穫量と胆道癌罹患率の相関

年齢階級	60～64歳	65～69歳	70～74歳	75～79歳	80～84歳
近似式の傾き	-0.1	1.9	6.3	6.2	12.9
相関係数 (r)	-0.016	0.473	0.782	0.805	0.759
p 値	0.965	0.167	0.008	0.005	0.011

r: Pearson 相関係数

などの疾患や、脂肪摂取過剰、肥満など栄養学的因子に加えて、化学物質などの環境因子もあげられている²⁾。2012 年には塩素系有機洗剤を大量に使用してきた印刷工場の従業員が日本における一般的な胆管癌の罹患率や死亡率と比較して、極めて高頻度で胆管癌を発症していることが報告され、社会問題となった¹¹⁾。労働環境の調査結果から洗剤の主成分であったジクロロプロパンが原因物質として疑われ、更にジクロロプロパンから

生じた発がん性候補物質が胆汁排泄されることが見いだされて、化学物質の大量曝露と胆管癌発症をつなぐ機序が解明されつつある^{1,2)}。また、新潟県において農薬の水道水濃度と胆道癌死亡率との関連を検討した研究で、特に女性胆嚢癌の頻度の高い新潟平野部において、その中で頻度の低い地域では農薬のクロルニトロフェンやそのアミノ体の水道水中濃度が低い事が示された⁶⁾。農薬汚染は1970年代にもっとも深刻であったが、その後減農薬でのコメ栽培の取り組みが推進され、1996年にはクロルニトロフェンの農薬登録が失効し、現在では汚染状況は改善されているものと思われる²⁾。

本研究では米どころ10道県において、単位人口あたりのコメの収穫量と胆道癌罹患率に、特に70歳以上の高齢者において強い正の相関関係を認めた。さらに正の相関は年齢依存的に強くなる、すなわち近似直線の傾きが大きくなる傾向にあった。60-64歳で相関関係が乏しいのは低年齢では診断に至らない疾患の特性によるものと思われた。コメ消費量と胆道癌罹患率の間には相関を認めない事から⁴⁾、コメ生産、特に収穫量を増やすような集約的農作業と胆道癌発症との関連が推測された。本研究は地域相関研究であり、コメ収穫量と胆道癌罹患率の因果関係を示すものではない点に留意して以下2つの可能性について考察する。

農薬も含めたコメ生産量と相関する有害因子に年齢依存的な影響をうけて胆道癌罹患率が上昇すると仮定した場合、以下の可能性が考えられる。1つ目は、ある一定の短期間に有害因子に大量暴露した際の影響が高齢になるほど強くなる、2つ目は、過去に暴露した有害因子の総量が積算されて閾値を超えると影響がでて発症するという可能性である。日本の中で「米どころ」は長年変わらず県別収穫量の順位はほとんど変化がない事を考えれば、1つ目の可能性、すなわち1970年代に農薬汚染が最も深刻であった事象が有害因子の主要な部分を占めており、当時20-30歳代の人が有害因子に大量暴露しその影響が50年後に70-80歳代になって現れ発症したと考えると、今の高齢者に見られる年齢依存的な強い正の相関について説明できる。その場合、今後10-20年程度で世代交代に伴い70歳以降の強い正の相関は次第に消失し、コメ収穫量と胆道癌罹患率との関係は、現在の60歳代と同様のごく弱い相関となると予想される。一方2つ目の可能性すなわち有害因子への暴露総量が問題となるのであれば、1990年代以降の環境改善により今後は罹患率の低下が期待できるものの、暴露の累積効果により年齢依存的に強くなる正の相関は解消しないと予想される。

米どころ10道県とそれ以外の37都府県の胆道癌年齢調整罹患率には2019年時点で有意な差がある。この差の少なくとも一部は、過去の農薬大量散布に由来する可能性について本論文の結果から推測された。今後は、無

農薬・低農薬の取り組みについて、使用量の減少が特に高齢者で見られる強い正の相関に対してどのように影響するか、疫学的社会実験の観点から注目してゆきたい。またそればかりでなく、胆道癌の罹患率には脂質や糖質代謝に関係する遺伝子多型、食習慣などが複雑に影響していると考えられるので、疫学的に危険因子を抽出し、食習慣の改善を勧めることで胆道癌の予防に役立てたいと考える。

参考文献

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん情報サービス>最新がん統計>2がんの罹患（新たにがんと診断されること）3）がんに罹患する確率～累積罹患リスク
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
（入手日：2023.8.14）
- 2) 遠藤 格，松山 隆生，熊本 宜文，本間 祐樹，土屋 伸広，藤井 義郎：胆嚢癌の疫学とリスクファクター，胆道，33, 234 - 243（2019）
- 3) Global Cancer Observation > Cancer Today: based on the GLOBOCAN estimates of incidence, mortality and prevalence for year 2020 in 185 countries or territories for 36 cancer types by sex and age group.
<https://gco.iarc.fr/today/home>
（入手日：2023.8.14）
- 4) 山本正治：教育講演 II 新潟平野部に多発する胆嚢がんの原因について，日農医誌，44, 795 - 8003（1996）
- 5) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん情報サービス>胆のう・胆管>3. 死亡3）どの都道府県で多いか
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/9_gallbladder.html
（入手日：2022.9.21）
- 6) 足立泰儀：新潟県における河川水中および水道水中の除草剤クロルニトロフェン（CNP）およびCNPアミノ体の動態について，日衛誌，48, 1090 - 1098（1994）
- 7) 総務省統計局，統計でみる都道府県のすがた 2022
https://www.stat.go.jp/data/k-sugata/pdf/all_ken2022.pdf
（入手日：2023.1.11）
- 8) 農林水産省，2021年産水稻の作付面積及び収穫量，令和3年産水稻の収穫量
https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00500215&tstat=000001013427&cycle=7&year=20210&month=0&tclass1=000001032288&tclass2=000001032753&tclass3=000001162906&stat_infid=000032169802&tclass4val=0

- (入手日: 2023.1.11)
- 9) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん情報サービス>集計表ダウンロード 2. 罹患 1) 全国がん登録「都道府県別がん罹患データ (2016 ~ 2019)
- https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html
- (入手日: 2022.9.21)
- 10) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん情報サービス>胆のう・胆管>2 がんの罹患 (新たに診断されること) 2) どの年齢層で多いか
- https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/9_gallbladder.html
- (入手日: 2022.9.21)
- 11) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構>プレスリリース: 印刷業で多発した職業性胆道癌と関連する、発がん性候補物質の胆汁排泄を発見
- https://www.amed.go.jp/news/release_20160418.html
- (入手日: 2022.6.5)
- 12) Toyoda Y., Takeda T., Suzuki H. : Halogenated hydrocarbon solvent-related cholangiocarcinoma risk: biliary excretion of glutathione conjugates of 1,2-dichloropropane evidenced by untargeted metabolomics analysis, *Sci. Rep.*, 6, 24586 (2016)

和文要旨

胆道癌は早期発見と治療が困難で、予防が重要な疾患である。罹患率には地域差があり、日本はリスクの高い国の一つで、特に東北地方に多い傾向がある。リスクとして、遺伝子多型、胆石などの疾患、脂肪摂取過剰などの栄養学的因子に加えて、化学物質などの環境因子があげられる。先行研究では、稲作に関連した除草剤と罹患率・死亡率との関連が示唆されている。本研究では、コメ収穫量の多い 10 道県について年齢階級別罹患率と収穫量との相関関係を調べ、胆道癌と稲作との関連について検討した。その結果、人口 10 万人あたりのコメ収穫量と胆道癌罹患率との間には正の相関があり、更にこの相関には加齢に伴ってより強い影響が見られることが分かった。この年齢依存的影響について、1970 年代の農薬大量散布が主要な有害因子で、当時 20 - 30 歳代の人への影響が 50 年後に現れたと考えたと説明できる。その場合、今後 10-20 年で強い相関は次第に消失すると予想される。一方多くの有害因子総量が問題なのであれば、環境改善により罹患率が下がっても年齢依存的影響は存続すると予想される。今後は、低農薬・無農薬への取り組みについて、疫学的観点から注目してゆきたい。

2023 年 11 月 3 日受領

