

ภาระของโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ในประเทศไทย

รัตน์สิตา พลเจริญ*

บรรจบ ศรีภา[†]

กนิษฐา บุณธรรมเจริญ*

ผู้รับผิดชอบบทความ: รัตน์สิตา พลเจริญ

บทคัดย่อ

โรคมะเร็งท่อน้ำดียังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขของไทย สาเหตุหลักของการเกิดมะเร็งชนิดนี้คือ การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ (*Opisthorchis viverrini*) การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อแสดงภาระโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับโดยใช้หน่วยของการสูญเสียปีสุขภาวะ (DALY) เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางที่ใช้ข้อมูลทุติยภูมิต่างๆ ประกอบด้วย การตายและอุบัติการณ์โรคมะเร็งท่อน้ำดี จากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ และความชุกของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ จากกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ผลการศึกษาพบภาระโรคมะเร็งท่อน้ำดี จำนวน 216,530 ปี เพศชายมีความสูญเสียมากกว่าเพศหญิง 1.5 เท่า โดยเป็นภาระโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับจำนวน 70,745 ปี (ร้อยละ 33 ของมะเร็งท่อน้ำดีทั้งหมด) เมื่อปรับด้วยข้อมูลการใช้ยากำจัดพยาธิในอดีต และพบ 138,221 ปี (ร้อยละ 64 ของมะเร็งท่อน้ำดีทั้งหมด) เมื่อประมาณค่าด้วยข้อมูลการกินปลาดิบ ข้อมูลนี้สะท้อนถึงภาระโรคที่ลดลงได้อย่างมาก หากสามารถลดการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับและการบริโภคปลาดิบลงได้ โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่พบการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับสูงสุด อย่างไรก็ตามควรมีการพัฒนาข้อมูลที่สำคัญ และศึกษาปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคต่อไป

คำสำคัญ: ภาระโรคมะเร็งท่อน้ำดี มะเร็งท่อน้ำดี พยาธิใบไม้ตับ การสูญเสียปีสุขภาวะ

The Burden of Cholangiocarcinoma Attributable to Liver Fluke Infection in Thailand

Ratsida Phoncharoen*, Banchob Sripa**, Kanitta Bundhamcharoen*

* International Health Policy Program (IHPP), Ministry of Public Health

** Department of Pathology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Corresponding author: Ratsida Phoncharoen, ratsida@ihpp.thaigov.net

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is still a major public health problem in Thailand. The major risk factor for CCA in Thailand is the carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* (OV) infection. This study aimed to investigate the CCA burden attributable to OV infection using the disability-adjusted-life-year (DALY). A cross-section study was conducted using several secondary data including mortality and incidence of CCA from the National Cancer Institute and the prevalence of OV infection from the Department of Disease Control, Ministry of Public Health. The burden of CCA was estimated at 216,530 DALYs. The bur-

* สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ กระทรวงสาธารณสุข

[†] ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

den in men was 1.5 times higher than in women. The burden of CCA attributable to OV infection was 70,745 DALYs (33% of total CCA) when adjusted for past use of praziquantel and it was 138,221 DALYs (64% of total CCA) when estimated with raw fish eating. This study reflects a considerable reduction of burden if OV infection was prevented, particularly in the northeast of which infection is the highest. Nevertheless, better information and further related research are needed to improve the estimation.

Keywords: *cholangiocarcinoma burden, cholangiocarcinoma, Opisthorchis viverrini, disability-adjusted-life-year (DALY)*

ภูมิหลังและเหตุผล

โรคมะเร็งตับ (liver cancer) เป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในประชากรทั่วโลก จากข้อมูลของ GLOBOCAN 2012 พบว่าโรคมะเร็งตับมีอุบัติการณ์สูงในประเทศกำลังพัฒนาโดยเฉพาะในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และเอเชียอาคเนย์⁽¹⁾ และมีแนวโน้มจะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นทั่วโลก⁽²⁾ โรคมะเร็งตับในประเทศตะวันตกโดยทั่วไปจะพบเป็นชนิดมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) ประมาณร้อยละ 85 และพบเป็นชนิดมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) ประมาณร้อยละ 10-15 ของมะเร็งตับทั้งหมด⁽³⁾ สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อผนังท่อทางเดินน้ำดีทั้งท่อน้ำดีภายในและภายนอกตับ เป็นโรคที่พบน้อยในประเทศแถบตะวันตก คือประมาณ 0.2-0.7 ต่อแสนประชากร แต่มีอุบัติการณ์สูงในภูมิภาคเอเชีย เช่น ประเทศญี่ปุ่นมีประมาณ 2.8 ต่อแสนประชากร ประเทศเกาหลีใต้มีประมาณ 7.4 ต่อแสนประชากร จากรายงานพบว่าความชุกของมะเร็งท่อน้ำดีสูงสุดอยู่ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้⁽⁴⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่งพบอุบัติการณ์สูงมากในประเทศไทย คือประมาณ 14.6 ต่อแสนประชากร^(5,6) ปัจจัยที่สำคัญในการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในประชากรไทยคือการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ (*Opisthorchis viverrini*)⁽⁷⁻¹⁰⁾ ซึ่งการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับยังเป็นปัญหาสำคัญของภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ด้วย โดยคนไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือเป็นโรคหนอนพยาธิสูงมาก คือประมาณ 5.5 ล้านคน⁽¹¹⁾

จากการสำรวจโรคหนอนพยาธิทั่วประเทศไทยใน

ปี พ.ศ. 2552 พบประชากรไทยติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับร้อยละ 8.7⁽¹²⁾ การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับแบบซ้ำซากเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี⁽¹³⁾ คนมักติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับจากการรับประทานอาหารจำพวกปลาน้ำจืดเกล็ดขาวแบบปรุงไม่สุก ซึ่งถ้าปลานั้นมีตัวอ่อนพยาธิใบไม้ตับระยะติดต่อ (metacercariae) คนๆ นั้นก็สามารถติดเชื้อนี้ได้และเมื่อมีพยาธิสะสมจำนวนมากเป็นเวลานานจะส่งผลกระทบต่อเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพต่างๆ เช่น การอักเสบเรื้อรัง นิวโนท่อน้ำดี ท่อน้ำดีอุดตัน และที่สำคัญที่สุดคือเป็นมะเร็งท่อน้ำดี^(9,14) การพัฒนาเป็นมะเร็งท่อน้ำดีอาจใช้เวลานานกว่า 30-40 ปี หลังจากติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ และเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่ไม่มีอาการจนกระทั่งมาพบแพทย์เมื่อมีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง หรือมีก้อนในตับซึ่งเป็นระยะสุดท้ายแล้ว ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจะเสียชีวิตอย่างรวดเร็วภายใน 3-6 เดือนหลังการวินิจฉัย⁽¹⁵⁾ และเนื่องจากมะเร็งท่อน้ำดีมักเกิดขึ้นในผู้ป่วยวัยแรงงานเพศชายซึ่งเป็นหัวหน้าครอบครัว ทำให้โรคนี้นั้น นอกจากจะทำให้เกิดความสูญเสียทางด้านสุขภาพแล้ว ยังทำให้เกิดความสูญเสียทางด้านเศรษฐกิจอีกด้วย นอกจากนี้ ค่าใช้จ่ายในการรักษาก็ค่อนข้างสูงด้วย ซึ่งประเทศไทยจะต้องเสียค่าใช้จ่ายทางการแพทย์มากกว่า 3,600 ล้านบาทต่อปี⁽¹⁵⁾

ในประเทศไทยนั้น จากรายงานภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทย พ.ศ. 2557 ของสำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ (พ.ศ. 2560) ได้ระบุว่า คนไทยตายด้วยโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีมากกว่า 26,000 คน คำนวณเป็นการสูญเสียปีสุขภาวะในผู้ชายได้



383,000 ปี และ ในผู้หญิงอีก 160,000 ปี หากประมาณการว่ามะเร็งท่อน้ำดีมีร้อยละ 65 ของมะเร็งตับทั้งหมดก็จะคำนวณได้ว่า ประเทศไทยมีผู้เสียชีวิตจากมะเร็งท่อน้ำดีประมาณ 17,000 รายต่อปี ซึ่งเป็นอัตราการตายสูงที่สุดในโลก แต่จากรายงานสถานการณ์การตายด้วยโรคพยาธิใบไม้ตับซึ่งเป็นอุบัติการณ์รวมในประเทศไทยและประเทศลาว พบประมาณ 1,323 คน คิดเป็นความสูญเสียปีสุขภาวะประมาณ 74,070 ปี⁽¹⁶⁾ ซึ่งจะเห็นว่าเป็นการประมาณการที่ค่อนข้างน้อยกว่าความเป็นจริงเนื่องจากทางคณะผู้วิจัยไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่ถูกต้องเพียงพอ⁽¹⁷⁾ และใน พ.ศ. 2557 ได้มีรายงานการศึกษาภาระโรคในกลุ่มโรคที่ถูกละเลย (neglected tropical diseases) ซึ่งโรคพยาธิใบไม้ตับก็อยู่ในกลุ่มโรคนี้เช่นกัน และพบความสูญเสียปีสุขภาวะในกลุ่มโรคนี้ประมาณ 26 ล้านปี แต่ไม่ได้จำแนกภาระโรคพยาธิใบไม้ตับเป็นการเฉพาะ⁽¹⁸⁾ ประเทศไทยยังไม่เคยมีการศึกษาภาระโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ แต่มีการสำรวจโรคหนองพยาธิในประเทศไทยล่าสุดในปี พ.ศ. 2552 ซึ่งเป็นข้อมูลสำคัญที่จะทำให้ทราบขนาดของปัญหาภาระโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับได้ ดังนั้น คณะผู้วิจัยนี้จึงมีความประสงค์ที่จะศึกษาความสูญเสียทางด้านสุขภาพในหน่วยของการสูญเสียปีสุขภาวะ (disability adjusted life years: DALY) ของโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับในประชากรไทย เพื่อให้ทราบขนาดของปัญหาที่แท้จริงในแต่ละภูมิภาคของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2552

ระเบียบวิธีศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางโดยใช้ข้อมูลทุติยภูมิ ได้แก่ ข้อมูลอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งท่อน้ำดีและการตายเนื่องจากโรคมะเร็งท่อน้ำดี จำแนกตามอายุเพศและภูมิภาค พ.ศ. 2552 จากรายงานมะเร็งในประชากรไทย พ.ศ. 2556 ฉบับที่ 7 สถาบันมะเร็งแห่งชาติ⁽¹⁹⁾ ข้อมูลความชุกของการติดเชื้อหนองพยาธิ จากการสำรวจสถานการณ์โรคหนองพยาธิและโปรโตซัวของประเทศไทย

พ.ศ. 2552 กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข⁽¹²⁾ ข้อมูลพฤติกรรมกินปลาดิบ จากการสำรวจพฤติกรรมการบริโภคอาหารของประชากร พ.ศ. 2556 สำนักงานสถิติแห่งชาติ⁽²⁰⁾ และข้อมูลค่าความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิใบไม้ตับกับโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการทบทวนวรรณกรรม

ประมาณการภาระโรคมะเร็งท่อน้ำดีด้วยค่าปีสุขภาวะที่สูญเสียไป (DALY) โดยแบ่งระยะการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีเป็น 2 ระยะ คือ preterminal cholangiocarcinoma และ terminal cholangiocarcinoma บนสมมติฐานว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีพ (survival time) เป็นศูนย์ โดย DALY เป็นผลรวมระหว่างจำนวนปีที่สูญเสียจากการตายก่อนวัยอันควร (year of life lost due to premature death: YLL) และจำนวนปีที่สูญเสียจากภาวะบกพร่องด้านสุขภาพ (year lost due to disability: YLD) ตามสูตรการคำนวณเช่นเดียวกับการศึกษา GBD 2000 ดังสมการ (1)^(21,22)

$$DALY = YLL + YLD \dots\dots\dots (1)$$

โดยที่ YLL เป็นการวัดที่อยู่บนพื้นฐานของเวลาของชีวิตที่หายไปจากการตายก่อนวัยอันควร โดยเทียบกับอายุขัยเฉลี่ย (life expectancy) ที่บุคคลหนึ่งจะมีชีวิตอยู่ได้ ทั้งนี้อายุคาดเฉลี่ยของการศึกษานี้ใช้ standard expected years of life lost ซึ่งอ้างอิงตารางชีพมาตรฐาน Coale and Demeny West Level 26 ที่มีอายุขัยเฉลี่ยแรกเกิดของชายและหญิงที่ 80 และ 82.5 ปี ตามลำดับ ดังสมการ (2)^(21,22)

$$YLL = N \times L \dots\dots\dots (2)$$

เมื่อ: N คือ จำนวนตายจากโรคมะเร็งท่อน้ำดีในแต่ละช่วงอายุ ใน พ.ศ. 2552

L คือ อายุคาดเฉลี่ย (age-specific life expectancy) ในแต่ละช่วงอายุ ซึ่งได้จากตารางชีพมาตรฐาน และ YLD จำแนกตามเพศและอายุ ซึ่งคำนวณได้จากอุบัติการณ์ของโรค กับระยะเวลาที่มีภาวะบกพร่องทางสุขภาพนั้น และการกระจายระดับความรุนแรงของโรค ดังสมการ (3)^(21,22)

$$YLD = I \times D \times Dw \dots\dots\dots (3)$$

เมื่อ: I คือ อุบัติการณ์ของโรคมาเร็งท่อน้ำดีของประชากรไทย พ.ศ. 2552

D คือ ระยะเวลาที่ป่วยหรือเกิดความพิการด้วยโรคมาเร็งท่อน้ำดีตามระดับความรุนแรงของโรค

DW คือ ค่าถ่วงน้ำหนักความพิการ (disability weight: DW) ของโรคมาเร็งท่อน้ำดีตามระดับความรุนแรงของโรค คือ preterminal และ terminal

วิเคราะห์เปรียบเทียบภาระโรคมาเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับโดยวิธี comparative risk assessment ซึ่งเป็นการประมาณภาระโรคจากปัจจัยเสี่ยงอย่างเป็นระบบ โดยใช้สมการ population attributable fraction (AFp) โดยจะได้สัดส่วนการเกิดโรคมาเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับต่อการเกิดโรคจากปัจจัยเสี่ยงทั้งหมด ดังสมการ (4)^(23,24) ซึ่งประมาณค่า 2 วิธี คือ วิธีที่ 1 ใช้ข้อมูลความชุกของประชากรที่ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับตามระดับความรุนแรงปรับด้วยสัดส่วนของประชากรที่มีประวัติการใช้ยา praziquantel เพื่อกำจัดพยาธิ จากการทบทวนวรรณกรรม⁽²⁵⁾ และวิธีที่ 2 ใช้ข้อมูลความชุกของประชากรไทยที่มีพฤติกรรมกินปลาดิบ จากกรมควบคุมโรค และกระจายแต่ละภูมิภาคโดยใช้สัดส่วนการสำรวจพฤติกรรมการบริโภคอาหารของประชากรไทย สำนักงานสถิติแห่งชาติ โดยจำแนกระดับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับเป็น 2 ระดับ คือ ติดเชื้อ เล็กน้อย (light infection) และ ติดเชื้อ มาก (heavy infection) เกณฑ์การจำแนกคือ ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับเล็กน้อย หมายถึง ประชากรที่ได้รับการตรวจคัดกรองพยาธิใบไม้ตับและพบปริมาณไข่พยาธิในอุจจาระน้อยกว่า 1,000 ฟองต่ออุจจาระ 1 กรัม และติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับมาก หมายถึง ประชากรที่ได้รับการตรวจคัดกรองพยาธิใบไม้ตับและพบปริมาณไข่พยาธิในอุจจาระตั้งแต่ 1,000 ฟองขึ้นไปต่ออุจจาระ 1 กรัม ใช้ค่าความเสี่ยง (odds ratio: OR) ที่แสดงค่าความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับแต่ละระดับการสัมผัสปัจจัย กับโรคมาเร็งท่อน้ำดี ซึ่งได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม⁽²⁶⁾ (แผนภูมิที่ 1)

$$AFp = \frac{PF_1(RR_1-1)+PF_2(RR_2-1)}{1+PF_1(RR_1-1)+PF_2(RR_2-1)} \dots\dots\dots(4)$$

เมื่อ PF_1 คือ ความชุกของประชากรที่ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับน้อยกว่า 1,000 ฟองต่ออุจจาระ 1 กรัม

RR_1 คือ ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk: RR) ระหว่างการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับน้อยกว่า 1,000 ฟองต่ออุจจาระ 1 กรัมกับโรคมาเร็งท่อน้ำดี

PF_2 คือ ความชุกของประชากรที่ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับตั้งแต่ 1,000 ฟองขึ้นไปต่ออุจจาระ 1 กรัม

RR_2 คือ ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk: RR) ระหว่างการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับตั้งแต่ 1,000 ฟองขึ้นไปต่ออุจจาระ 1 กรัมกับโรคมาเร็งท่อน้ำดี

หมายเหตุ: การศึกษานี้ใช้ค่าความเสี่ยง (odds ratio: OR) แทนค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk: RR)

คำจำกัดความในงานวิจัย

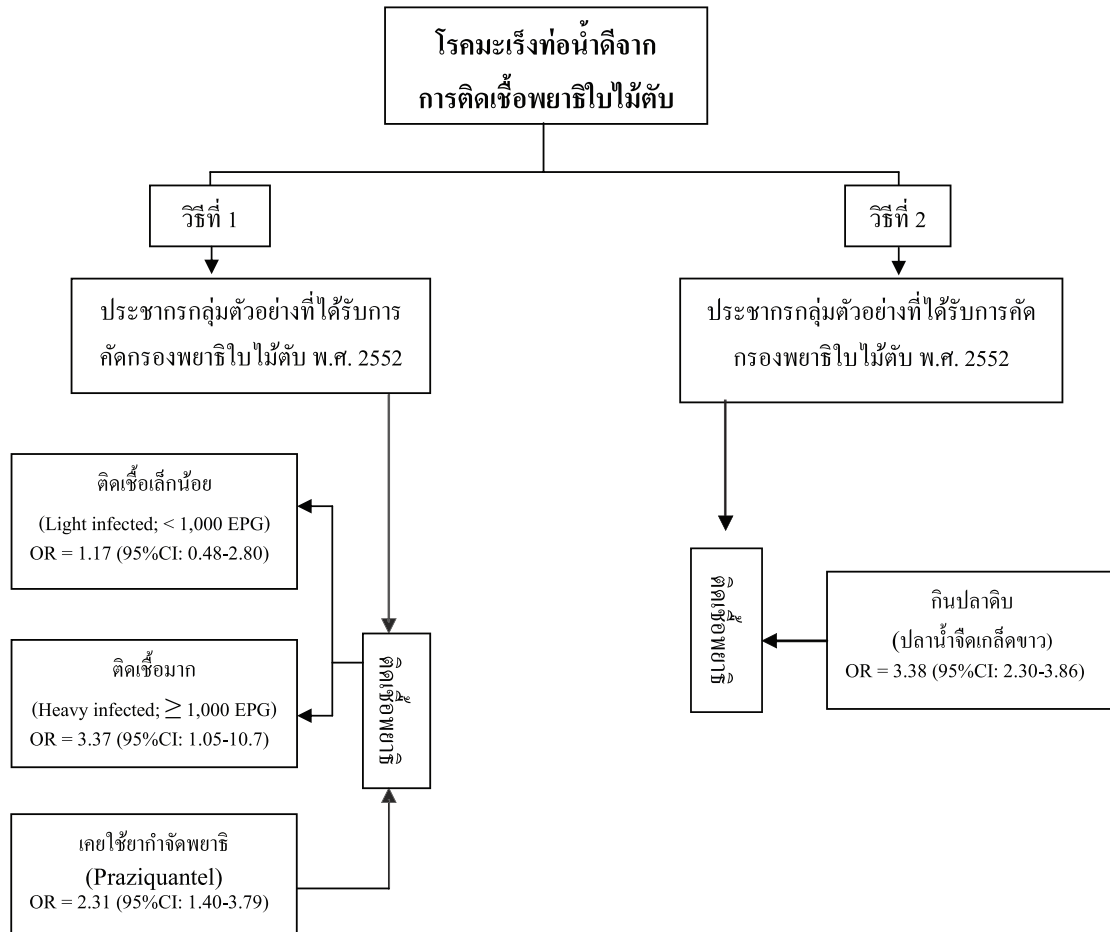
ติดเชื้อเล็กน้อย (light infection; < 1,000 EPG) หมายถึง ประชากรที่ได้รับการตรวจคัดกรองพยาธิใบไม้ตับและพบปริมาณไข่พยาธิในอุจจาระน้อยกว่า 1,000 ฟอง ต่ออุจจาระ 1 กรัม

ติดเชื้อมาก (heavy infection; \geq 1,000 EPG) หมายถึง ประชากรที่ได้รับการตรวจคัดกรองพยาธิใบไม้ตับและพบปริมาณไข่พยาธิในอุจจาระตั้งแต่ 1,000 ฟองขึ้นไป ต่ออุจจาระ 1 กรัม

กินปลาดิบ หมายถึง ประชากรที่รับประทานอาหารจำพวกปลาเกล็ดขาวน้ำจืด เช่น ปลาช่อน ปลาสุต ปลาแก้มขี้ ปลาตะเพียน โดยไม่ปรุงสุกด้วยความร้อนซึ่งอาจจะมีตัวอ่อนพยาธิใบไม้ตับระยะ metacercariae

ผลการศึกษา

ประชากรไทยสูญเสียปีสุขภาวะ (DALY) ด้วยโรคมาเร็งท่อน้ำดี ประมาณ 216,530 ปี โดยเพศชายมีความสูญเสียมากกว่าเพศหญิง 1.5 เท่า ซึ่งเพศชายมีความสูญเสีย



แผนภูมิที่ 1 การคำนวณโรคมาเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ พ.ศ. 2552

เสียชีวิตจำนวน 130,363 ปี และเพศหญิงจำนวน 86,168 ปี โดยเป็นความสูญเสียปีสุขภาวะจากการตายก่อนวัยอันควร (YLL) ประมาณ 213,317 ปี คิดเป็นความสูญเสียในเพศชายจำนวน 128,456 ปี และเพศหญิงจำนวน 84,862 ปี และเป็นความสูญเสียปีสุขภาวะจากภาวะบกพร่องทางสุขภาพ (YLD) ประมาณ 3,213 ปี โดยเพศชายมีความสูญเสียจำนวน 1,907 ปี และเพศหญิงสูญเสียจำนวน 1,306 ปี โดยช่วงอายุที่ประชากรไทยสูญเสียปีสุขภาวะด้วยโรคมาเร็งท่อน้ำดีมากที่สุดในเพศชายคือ 45-59 ปี รองลงมาคือ 30-44 ปี ส่วนเพศหญิงคือ อายุ 45-59 ปี รองลงมาคือ 60-69 (ตารางที่ 1) แต่ละภูมิภาคมีความสูญเสียปีสุขภาวะแตกต่างกัน โดยภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความสูญเสียสูงสุด คือจำนวน 144,690 ปี รองลงมาได้แก่ภาคเหนือ ภาค

กลาง กรุงเทพฯ และภาคใต้ คือจำนวน 40,344 ปี 17,664 ปี 8,149 ปี และ 5,684 ปี ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

การเกิดโรคมาเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับของประชากรไทย (population attributable fraction: PAF) วิธีที่ 1 ใช้ความชุกของประชากรไทยที่ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับตามระดับความรุนแรง ปรับด้วยสัดส่วนของประชากรที่มีประวัติการใช้ยา praziquantel กำจัดพยาธิ พบประชากรไทยเป็นโรคมาเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับร้อยละ 33 หรือคิดเป็น 70,740 ปี และวิธีที่ 2 ใช้ความชุกของประชากรไทยที่มีพฤติกรรมกินปลาดิบ พบประชากรไทยเป็นโรคมาเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับร้อยละ 64 หรือคิดเป็น 138,211 ปี และพบว่าภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความสูญเสียสูงสุดในทั้งสอง

ตารางที่ 1 จำนวนการสูญเสียปีสุขภาวะด้วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีของประชากรไทย พ.ศ. 2552

อายุ	YLL		YLD		DALY	
	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง
30-44	31,467	14,719	273	118	3,1740	14,837
45-59	62,069	35,075	779	400	62,848	35,475
60-69	25,704	23,762	509	409	26,213	24,172
70-79	7,827	9,343	258	260	8,085	9,604
80+	1,388	1,963	87	118	1,476	2,081
รวม	128,456	84,862	1,907	1,306	13,0363	86,168

YLL – จำนวนปีที่สูญเสียจากการตายก่อนวัยอันควร YLD – จำนวนปีที่สูญเสียจากภาวะบกพร่องด้านสุขภาพ DALY – จำนวนปีสุขภาวะที่สูญเสียไป

ตารางที่ 2 จำนวนการสูญเสียปีสุขภาวะด้วยโรคมะเร็งท่อน้ำดี แต่ละภูมิภาคของประเทศไทย พ.ศ. 2552

ภูมิภาค	YLL		YLD		DALY	
	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง
ภาคเหนือ	24,679	15,067	366	232	25,046	15,299
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	86,410	56,133	1,283	864	87,693	56,997
ภาคใต้	2,800	2,799	42	43	2,841	2,842
ภาคกลาง	10,075	7,326	150	113	10,224	7,439
กรุงเทพฯ	4,492	3,536	66	54	4,558	3,590

YLL – จำนวนปีที่สูญเสียจากการตายก่อนวัยอันควร YLD – จำนวนปีที่สูญเสียจากภาวะบกพร่องด้านสุขภาพ DALY – จำนวนปีสุขภาวะที่สูญเสียไป

วิธี (ตารางที่ 3)

วิจารณ์

โรคติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีเป็นโรคที่เป็นปัญหาและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในประเทศไทย โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และเป็นหนึ่งในโรคมะเร็งที่เกิดจากการติดเชื้อ⁽³⁾ รายงานที่ผ่านมานี้ในด้านภาระโรค (burden of diseases) ในประเทศไทย ส่วนใหญ่เป็นภาพรวมของมะเร็งตับ⁽²⁷⁾ หรือภาพรวมของโรคติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ/โรคติดเชื้อที่ถูกกละเลยมที่มีข้อมูลไม่สมบูรณ์^(16,18) รายงานของคณะผู้วิจัยในครั้งนี้จึงเป็นครั้งแรกที่รายงานภาระโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทย

และพบว่าประเทศไทยสูญเสียปีสุขภาวะจากโรคมะเร็งท่อน้ำดีจำนวน 216,530 ปี คิดเป็นร้อยละ 12 ของมะเร็งทั้งหมดจากรายงานภาระโรคและการบาดเจ็บ พ.ศ. 2552 โดยเพศชายมีความสูญเสียมากกว่าเพศหญิง 1.5 เท่า แต่ละภูมิภาคมีความสูญเสียปีสุขภาวะแตกต่างกัน โดยภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความสูญเสียสูงสุดคิดเป็น 144,690 ปี

ทั้งนี้ การตายด้วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีใช้สมมติฐานสัดส่วนการตายด้วยโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีมีลักษณะเดียวกับอุบัติการณ์โรคมะเร็งท่อน้ำดีและมะเร็งตับสำหรับค่าถ่วงน้ำหนักความพิการของโรคมะเร็งท่อน้ำดีใช้ค่าเดียวกับโรคมะเร็งตับจากการศึกษาภาระโรคระดับโลก ซึ่งแม้จะมีการศึกษาค่าถ่วงน้ำหนักความพิการในประเทศ

ตารางที่ 3 จำนวนปีสุขภาวะที่สูญเสียจากการตายก่อนวัยอันควรและความบกพร่องทางสุขภาพด้วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ แต่ละภูมิภาคของประเทศไทย พ.ศ. 2552

ภูมิภาค	DALY	PAF (ร้อยละ)		CCA attributable to <i>O. viverrini</i>	
		วิธีที่ 1	วิธีที่ 2	วิธีที่ 1	วิธีที่ 2
ภาคกลาง (รวมกรุงเทพฯ)	25,812	32.10	36.67	8,286	9,465
ภาคเหนือ	40,344	32.35	9.63	13,051	3,885
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	144,690	33.86	50.58	48,992	73,184
ภาคใต้	5,684	0.08	5.29	5	301
ประเทศไทย	216,530	32.67	63.83	70,740	138,211

DALY – จำนวนปีสุขภาวะที่สูญเสียไป PAF – ประชากรไทยที่ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ CCA - โรคมะเร็งท่อน้ำดี

หมายเหตุ : วิธีที่ 1 ประมาณค่าประชากรที่ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับปรับด้วยประวัติใช้ยา praziquantel กำจัดพยาธิ วิธีที่ 2 ประมาณค่าประชากรที่ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับและมีพฤติกรรมกินปลาดิบ

จีนของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับจีน (*Clonorchis sinensis*) ที่มีความสัมพันธ์กับโรคน้ำดีในถุงน้ำดี (gall stone) ถุงน้ำดีอักเสบ (cholecystitis) ทางเดินน้ำดีอักเสบ (cholangitis) และผ่าตัดถุงน้ำดี (cholecystectomy)⁽²⁸⁾ แต่การศึกษานี้ก็ไม่ได้ยึดตามแนวทางการศึกษาของจีน เนื่องจากค่าถ่วงน้ำหนักความพิการที่ได้มีค่าค่อนข้างน้อยเพราะโรคที่ทำการศึกษาไม่ใช่โรคมะเร็ง ดังนั้น การศึกษานี้จึงเลือกใช้ค่าถ่วงน้ำหนักความพิการของโรคมะเร็งตับ การประมาณภาระโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับใช้หลักการประมาณสัดส่วนของโรคจากการสัมผัสปัจจัย การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางได้ผลการศึกษาที่แสดงถึงความชุกและความรุนแรงของการติดเชื้อ และใช้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ตามระดับความรุนแรงของโรคจากการทบทวนวรรณกรรม โดยแสดงค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ไม่แยกเพศ และเป็นงานวิจัยที่ศึกษาในเพียงพื้นที่เดียวในประเทศไทย ซึ่งอาจเป็นข้อจำกัดต่อการนำเสนอผลการศึกษาในภาพรวมของประเทศ และเพื่อความครอบคลุมของข้อมูลได้ทำการประมาณค่าภาระโรค 2 วิธี คือ วิธีที่ 1 ประมาณค่าโดยใช้ระดับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ และปรับด้วยข้อมูลความชุกของการใช้ยา praziquantel กำจัดพยาธิ เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าคนที่เคยใช้ยากำจัด

พยาธิเสี่ยงต่อการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ^(25,29,30) ประชาชนเข้าถึงยา praziquantel ได้ง่าย และการตรวจพบไข่พยาธิจึงบอกได้ไม่ชัดเจนว่าผู้ที่ตรวจไม่พบไข่พยาธิใบไม้ตับในครั้งนั้นจะไม่เคยติดเชื้อพยาธิมาก่อน วิธีนี้พบประชากรไทยสูญเสียปีสุขภาวะด้วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับประมาณ 70,740 ปี ทั้งนี้ผลการศึกษายังมีข้อจำกัดเนื่องจากสัดส่วนการใช้ยากำจัดพยาธินำมาจากการศึกษาหนึ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งได้นำมาใช้ในการประมาณค่าภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคเหนือ และภาคกลาง ซึ่งผลการศึกษาที่ได้ อาจมีความคลาดเคลื่อนได้ และวิธีที่ 2 คือใช้ข้อมูลความชุกของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับในประชากรที่บริโภคปลาดิบ ซึ่งเป็นพฤติกรรมกินที่เป็นวัฒนธรรมของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ วิธีนี้พบประชากรไทยสูญเสียปีสุขภาวะด้วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับประมาณ 138,211 ปี แต่ยังมีข้อจำกัดของข้อมูลเนื่องจากประมาณค่าจากข้อมูลการสำรวจพฤติกรรมบริโภคปลาดิบน้ำจืดแบบไม่ปรุงสุกด้วยความร้อนจากกรมควบคุมโรค ซึ่งพบว่าประชากรไทยมีความชุกของการบริโภคปลาดิบสูงมาก และนำข้อมูลการกระจายในแต่ละภูมิภาคมาจากการสำรวจสัดส่วนพฤติกรรมปรุงอาหารแบบลวกสุกๆ ดิบๆ ของสำนักงานสถิติแห่ง

ชาติ ซึ่งไม่ได้ระบุชัดเจนว่าเป็นปลาติบ ซึ่งรายงานก่อนหน้าได้รายงานความสูญเสียปีสุขภาวะด้วยโรคพยาธิใบไม้ตับประมาณ 74,070 ปี⁽¹⁶⁾ ซึ่งเป็นตัวเลขที่น้อยกว่าผลการศึกษารั้งนี้ เนื่องจากข้อมูลการตายด้วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่พบจริงในประเทศไทยสูงกว่ารายงานที่คณะผู้วิจัยได้มาจากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก และสัดส่วนการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับในประเทศไทยนั้น ก็จัดว่าอยู่ในระดับสูง โดยเฉพาะในภูมิภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือของไทย

จากการศึกษาในครั้งนี้จะเห็นได้ว่าการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีในประชากรไทยนั้น ประมาณร้อยละ 33 หรือ 70,740 ปี (กรณีปรับด้วยการใช้ยากำจัดพยาธิ) น่าจะเกิดจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ และ ร้อยละ 64 หรือประมาณ 138,211 ปี (กรณีกินปลาติบ) ซึ่งผลการศึกษาที่ได้ทั้งสองวิธีอาจจะสะท้อนให้เห็นถึงความไม่แน่นอนของการศึกษาในครั้งนี้ และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของประเทศเกาหลีที่พบโรคมะเร็งท่อน้ำดีเกิดจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับร้อยละ 9.5⁽³¹⁾ ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับสถานการณ์ในประเทศไทย ทั้งนี้ความสูญเสียปีสุขภาวะจากมะเร็งท่อน้ำดีอีกหลายร้อยปีที่เหลือนั้นยังมีสาเหตุอื่นที่อาจจะส่งผลต่อการเกิดโรคเช่นกัน ซึ่งปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีได้ เช่น ปัจจัยด้านสารก่อมะเร็งในกลุ่ม N-nitroso compounds หรือไนโตรซามีน มีการศึกษาระบุว่าไนโตรซามีนเป็นสารตั้งต้นในการก่อโรคมะเร็งท่อน้ำดี⁽⁹⁾ โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ซึ่งเคยมีรายงานการตรวจพบ nitrate และ nitrite ในอาหารชนิดต่างๆ ในปริมาณสูง⁽⁸⁾ การศึกษานี้อาจจะสนับสนุนผลการศึกษารั้งนี้ที่พบว่าภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือมีอุบัติการณ์ของโรคสูง ซึ่งอาจเนื่องมาจากพฤติกรรมการบริโภคของประชากรในภาคตะวันออกเฉียงเหนือด้วย ทั้งนี้ต้องมีการศึกษาเพื่อยืนยันต่อไป

สำหรับปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งท่อน้ำดี เช่น โรคเบาหวานและโรคอ้วน มีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า โรคเบาหวานและโรคอ้วนเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง

มะเร็งท่อน้ำดีภายในและภายนอกตับ 1.1-2.0 เท่า⁽³²⁻³⁴⁾ สำหรับปัจจัยการสูบบุหรี่ มีการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศสหราชอาณาจักร พบว่า การสูบบุหรี่เสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีเป็น 1.32 เท่า⁽³²⁾ และมีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า การสูบบุหรี่เสี่ยงต่อการเกิดโรคเป็น 1.7-1.8 เท่า^(32,33) และปัจจัยเกี่ยวกับการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ พบการศึกษาในประเทศเกาหลีที่ระบุว่า การดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก (heavy alcohol: ดื่มมากกว่า 80 กรัมต่อวันเป็นเวลา 10 ปีขึ้นไป) เสี่ยงต่อโรคมะเร็งท่อน้ำดีเป็น 4.6 เท่า⁽³⁵⁾ ในการศึกษาครั้งต่อไปนั้น ควรมีการศึกษาภาวะโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับที่เป็นปัจจุบันมากขึ้น และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคมะเร็งท่อน้ำดีกับปัจจัยต่างๆ ที่กล่าวมาข้างต้น เพื่อประเมินภาวะโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากสาเหตุอื่นๆ ในประเทศไทยต่อไป

ข้อยุติ

คนไทยสูญเสียปีสุขภาวะจากโรคมะเร็งท่อน้ำดีเป็นจำนวน 216,530 ปี โดยเพศชายมีความสูญเสีย ประมาณ 130,363 ปี และเพศหญิงประมาณ 86,168 ปี ซึ่งพบว่าเป็นความสูญเสียปีสุขภาวะด้วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับประมาณ 70,740 ปี และ 138,211 ปี เมื่อประมาณการจากข้อมูลการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับที่ใช้ยากำจัดพยาธิ และประมาณการจากข้อมูลการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับจากการกินปลาติบตามลำดับ และพบว่าภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความสูญเสียปีสุขภาวะสูงสุด แม้ว่าผลการศึกษาจะสะท้อนให้เห็นถึงความไม่แน่นอนของวิธีการประมาณค่าก็ตาม

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้อยู่ภายใต้แผนงานการพัฒนาดัชนีภาวะทางสุขภาพเพื่อการพัฒนา นโยบาย โดยได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) และได้รับการอนุเคราะห์ข้อมูลจากสำนักโรคติดต่อ



ทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข รวมทั้งได้
รับคำแนะนำจากผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านหนอนพยาธิและโรค
มะเร็งที่อื้อน้ำดีจากหลายหน่วยงาน

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):359-86.
2. Are C, Meyer B, Stack A, Ahmad H, Smith L, Qian B, et al. Global trends in the burden of liver cancer. *J Surg Oncol* 2017;115(5):591-602.
3. Bergquist A, Seth Ev. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(2):221-32.
4. JM M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. Cambridge University Press. 2010.
5. Lim JH. Liver flukes: the malady neglected. *Korean J Radiol* 2011;12(3):269-79.
6. Treeprasertsuk S, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, Chaiteerakij R, Thanapirom K, Mairiang P, et al. A significant cancer burden and high mortality of intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand: a nationwide database study. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):3.
7. Sripa B, Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(3):349-56.
8. Sripa B, Yongvanit P, Pairojkul C. Etiology and pathogenesis of cholangiocarcinoma: introduction to the association with liver fluke infection. *Srinagarind Med J* 2005;20(3):122-34. (in Thai)
9. Sripa B, Kaewkes S, Sithithaworn P, Mairiang E, Laha T, Smout M, et al. Liver fluke induces cholangiocarcinoma. *PLoS Med* 2007;4(7):e201.
10. Sripa B, Bethony JM, Sithithaworn P, Kaewkes S, Mairiang E, Loukas A, et al. Opisthorchiasis and Opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos. *Acta Trop* 2011;120 Suppl 1:S158-68.
11. Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Ueng-arporn N, Rujirakul R, Churproong S, Matrakool L, et al. Carcinogenic human liver fluke: current status of *Opisthorchis viverrini* metacercariae in Nakhon Ratchasima, Thailand. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012;13:1235-40.
12. Wongsarot J, Nithikathkul C, Rojkitikul W, Nakai W, Royal L, Rammasut P. National survey of helminthiasis in Thailand. *Asian Biomedicine* 2014;8(6):779-83.
13. Khuntikeo N, Yongvanit P. Conceptual framework of health policy and strategies to administer and manage cholangiocarcinoma systematically and effectively. *Srinagarind Med J* 2012;27:422-6. (in Thai)
14. Watanapa P, Watanapa WB. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2002;89(8):962-70.
15. Andrews RH, Sithithaworn P, Petney TN. *Opisthorchis viverrini*: an underestimated parasite in world health. *Trends Parasitol* 2008;24(11):497-501.
16. Furst T, Keiser J, Utzinger J. Global burden of human food-borne trematodiasis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(3):210-21.
17. Sripa B. Global burden of food-borne trematodiasis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(3).
18. Hotez PJ, Alvarado M, Basanez MG, Bolliger I, Bourne R, Boussinesq M, et al. The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(7):e2865.
19. National Cancer Institute. Cancer in Thailand Vol VII (2007-2009). National Cancer Institute. 2013.
20. National Statistical Office. The 2013 food consumption behaviour survey. Ministry of Information and Communication Technology. 2013.
21. World Health Organization. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011. *Global Health Estimates Technical Paper WHO*. 2013.
22. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2197-223.
23. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2224-60.
24. Hanley JA. A heuristic approach to the formulas for population attributable fraction. *J Epidemiol Community Health* 2001;55(7):508-14.
25. Saengsawang P, Promthet S, Bradshaw P. Infection with *Opisthorchis viverrini* and use of Praziquantel among a working-age Population in Northeast Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013;14(5):2963-6.
26. Poomphakwaen K, Promthet S, Kamsa-Ard S, Vatanasapt

- P, Chaveepojnkamjorn W, Klaewkla J, et al. Risk factors for cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Thailand: a nested case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10(2):251-8.
27. International Health Policy Program T. Disability-adjusted life years: DALYs. International Health Policy Program, Thailand. 2014.
28. Qian M-B, Chen Y-D, Fang Y-Y, Xu L-Q, Zhu T-J, Tan T, et al. Disability weight of *Clonorchis sinensis* infection: captured from community study and model simulation. *PLoS Neglected Tropical Disease* 2011;5(12):e1377.
29. 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(5):301-8.
30. Kamsa-ard S, Promthet S, Sithithaworn P, Vatanasapt P, KhuntiKao N, Pimchan N, et al. Predictive statistical model for the risk of cholangiocarcinoma in Northeast Thailand. *Srinagarind Med J* 2009;24(3):231-9.(in Thai)
31. Shin HR, Oh JK, Lim MK, Shin A, Kong HJ, Jung KW, et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25(7):1011-6.
32. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1221-8.
33. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 2005;128(3):620-6.
34. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, Uenishi T, Yamamoto T, Shuto T, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004;95(7):592-5.
35. Shin HR, Lee CU, Park HJ, Seol SY, Chung JM, Choi HC, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol* 1996;25(5):933-40.