

201205030A

平成24年度厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

印刷労働者にみられる胆管癌発症の疫学的解明と原因追究

平成24年度研究報告書
平成25年5月

主任研究者	圓藤	吟史
分担研究者	河田	則文
	久保	正二
	河野	公一
	祖父江	友孝
	津熊	秀明
	西川	秋佳
	久保田	昌詞

研究組織

主任研究者

圓藤 吟史 大阪市立大学大学院医学研究科産業医学分野・教授

分担研究者

河田 則文 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)

久保 正二 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

河野 公一 (大阪医科大学 公衆衛生学)

祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社環境医学)

津熊 秀明 (大阪府立成人病センター・がん予防情報センター・がん疫学)

西川 秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター)

久保田昌詞 (大阪労災病院・勤労者予防医療センター)

研究協力者

林朝茂、佐藤恭子、上原新一郎 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

歌田真依、大野ゆう子、堅山遥菜 (大阪大学大学院医学系研究科数理保健学)

中沼安二 (金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学)

竹村茂一、坂田親治、浦田順久、野沢彰紀、西岡孝芳、木下正彦、濱野玄弥

(大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

桑江優子、大澤政彦 (大阪市立大学大学院医学研究科診断病理学)

寺嶋宏明 (北野病院消化器センター)

刀山五郎 (多根総合病院外科)

松村祐志 (順天堂大学消化器内科)

山田晃正 (大阪府立成人病センター消化器外科)

田中宏 (東住吉森本病院外科)

中森正二 (国立病院機構大阪医療センター)

有本明 (大阪赤十字病院肝胆膵外科)

藤川正博 (日生病院外科)

藤島弘光 (国立病院機構鹿児島医療センター消化器内科)

菅原寧彦 (東京大学医学部附属病院肝胆膵外科・人工臓器移植外科)

田中肖吾 (石切生喜病院外科)

豊川秀吉 (関西医科大学消化器外科)

小川久美子 (国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

土井悠子、古川文夫 (株式会社 DIMS 医科学研究所)

川村悦史、村上善基 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)

佐藤謙、金子麗奈 ((独)労働者健康福祉機構 関東労災病院)

雑賀公美子 (国立がん研究センター がん予防・検診研究センター検診研究)

新井貴博、荒木亮子 ((独)労働者健康福祉機構 医療企画部)

萩原秀紀 ((独)労働者健康福祉機構 関西労災病院)

岡本悦司（国立保健医療科学院 医療・福祉サービス研究部）

菊池清隆（元全国健康保険協会調査分析グループ，現金融庁）

臼田寛（大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学）

池田章子，井岡亜希子，伊藤ゆり（大阪府立成人病センターがん予防情報センター）

目 次

I 総括研究報告

印刷労働者にみられる胆管癌発症の疫学的解明と原因追究……………5

研究代表者 圓藤吟史 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

研究分担者 河田則文 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)

久保正二 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

河野公一 (大阪医科大学衛生学公衆衛生学)

祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社環境医学)

津熊秀明 (大阪府立成人病センター・がん予防情報センター・がん疫学)

西川秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター)

久保田昌詞 (大阪労災病院勤労者予防医療センター)

II 分担研究報告

1. 印刷労働者における胆管がんの標準化罹患比と標準化死亡比……………32

研究分担者 圓藤吟史 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学)

研究協力者 上原新一郎、林朝茂、佐藤恭子 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

歌田真依、大野ゆう子 (大阪大学大学院医学系研究科数理保健学)

2. **Outbreak of Cholangiocarcinoma among Printing Company Employees in Japan**…37

研究分担者 久保正二 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

圓藤吟史 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

河田則文 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)

研究協力者 上原新一郎、林朝茂、佐藤恭子 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

中沼安二 (金沢大学大学院医学研究科形態機能病理学)

竹村茂一、坂田親治、浦田順久、野沢彰紀、西岡孝芳、木下正彦、濱野玄

弥 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

桑江優子、大澤政彦 (大阪市立大学大学院医学研究科診断病理学)

寺嶋宏明 (北野病院消化器センター)

刀山五郎 (多根総合病院外科)

松村祐志 (順天堂大学消化器内科)

山田晃正 (大阪府立成人病センター消化器外科)

田中宏 (東住吉森本病院外科)

中森正二 (国立病院機構大阪医療センター)

有本明 (大阪赤十字病院肝胆膵外科)

藤川正博 (日生病院外科)

藤島弘光 (国立病院機構鹿児島医療センター消化器内科)

菅原寧彦 (東京大学医学部附属病院肝胆膵外科・人工臓器移植外科)

田中肖吾 (石切生喜病院外科)

豊川秀吉 (関西医科大学消化器外科)

3. Dichloromethane 及び 1,2-dichloropropane のハムスター肝臓における細胞増殖活性の検索	39
研究分担者	西川秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター)
研究協力者	小川久美子 (国立医薬品食品衛生研究所 病理部) 土井悠子、古川文夫 (株式会社 DIMS 医科学研究所)
4. 印刷業と胆管がん死亡 —三府県コホートを用いて—	45
研究分担者	祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学)
研究協力者	堅山遥菜 大野ゆう子 (大阪大学大学院医学系研究科数理保健学)
5. 胆管がんの罹患と死亡の年次推移	52
研究分担者	祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学)
研究協力者	歌田真依 大野ゆう子 (大阪大学大学院医学系研究科数理保健学)
6. 胆管癌の臨床	68
分担研究者	河田則文 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学) 西川秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター)
研究協力者	川村悦史、村上善基 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)
7. 労災病院病職歴データベースにおける若年発症胆管がんの解析	74
研究分担者	久保田昌詞 ((独)労働者健康福祉機構 大阪労災病院)
研究協力者	佐藤譲 ((独)労働者健康福祉機構 関東労災病院) 雑賀公美子 (国立がん研究センター がん予防・検診研究センター検診研究部) 新井貴博、荒木亮子 ((独)労働者健康福祉機構 医療企画部) 金子麗奈(独)労働者健康福祉機構 関東労災病院) 萩原秀紀 ((独)労働者健康福祉機構 関西労災病院)
8. 全国健康保険協会レセプトデータを活用した胆管がん受療率に関する研究	80
研究協力者	岡本悦司 (国立保健医療科学院 医療・福祉サービス研究部) 菊池清隆(元全国健康保険協会調査分析グループ, 現金融庁)
9. 化学物質の発がん性に関する文献レビュー	88
研究分担者	河野公一 (大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学)
研究協力者	臼田寛 (大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学)
10. 大阪府における胆管がんの記述疫学像—大阪府がん登録に基づく罹患数・率, 生存率—	93
研究分担者	津熊秀明 (大阪府立成人病センターがん予防情報センター)
研究協力者	池田章子、井岡亜希子、伊藤ゆり (大阪府立成人病センターがん予防情報センター)
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	123
IV. 研究成果の刊行物・別刷	124

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

総括研究報告書

印刷労働者にみられる胆管癌発症の疫学的解明と原因追究

研究代表者 圓藤吟史 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)
研究分担者 河田則文 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)
久保正二 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)
河野公一 (大阪医科大学衛生学公衆衛生学)
祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社環境医学)
津熊秀明 (大阪府立成人病センター・がん予防情報センター・がん疫学)
西川秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター)
久保田昌詞 (大阪労災病院勤労者予防医療センター)

研究要旨

オフセット校正印刷会社 (A 社) の元・現従業員において、17 例の胆管がん罹患と 8 例の胆管がん死亡(いずれも男性)が明らかになった(2013 年 3 月末現在)。

疫学的検討の結果、A 社の全社・全部門・男性の標準化罹患比は 358.8 (95%CI: 209.0-574.4)、大阪本社の校正部のみを対象とした場合は 1242.1 (723.6-1988.7)と大きな値を示した。標準化死亡比も、それぞれ 192.5 (77.4-396.7)、644.1 (258.2-1323.1)と大きな値を示した。

胆管癌 17 症例について検討した。胆管癌の原発と考えられる部分は、比較的太い胆管であり、病理学的には線維化などの慢性胆管傷害のみならず前癌病変や早期癌病変が胆管や胆管付属腺の多くの部位で観察された。

7 週齢のシリアンハムスターにジクロロメタンおよび 1、2-ジクロロプロパンを 1 週間あるいは 4 週間投与した結果、肝臓、膵臓及び胆嚢のいずれも明らかな細胞増殖活性を示さないと結論した。

職業の情報を含む 10 万人の地域住民を対象としたコホートデータに基づき検討した結果、出版・印刷工業での従事経験がある者の方が、経験のない者よりも胆管がんによる死亡率は高い傾向にあった。死亡リスクも経験がある者の方が高かったが、有意な差は認められなかった。

宮城、山形、福井、長崎の 4 県の地域がん登録を用いて検討した結果、年齢階級別罹患率および死亡率は概ね高齢ほど高くなり、年齢調整罹患率および死亡率は肝内胆管がんではわずかな増加傾向にあり、肝外胆管がんでは減少傾向にあった。いずれの部位においても 30-49 歳の罹患率および死亡率の増加はみられなかった。

大阪市立大学附属病院は胆管癌特別外来において、胆道系酵素および腫瘍マーカーの上昇例、肝内胆管癌発症例を経験した。

労災病院の入院患者病職歴データベースで職業歴データのある50歳未満の若年性胆管がんの頻度を検討したところ、印刷職は6.7%（15人中1名）、印刷職を含む製造職では3.7%、全職種においては3.5%で、製造職と全職種との間で特に大きな差は認めなかった。

全国健康保険協会のレセプトデータを基に、印刷業事業所の胆管がん受療率と全業態の率とを比較した。印刷業事業所の被保険者(家族含む)の患者数は107人とは年齢補正しても期待値85.99に対し、やや多い傾向がみられたが、統計的有意でなかった。

ジクロロメタンおよび1,2-ジクロロプロパンの職業曝露事例に関する文献レビューを行った。

大阪府がん登録資料に基づいて観察したところ、大阪府および府内市区町村レベルにおいて、若年の胆管がんに関連する罹患率の上昇や罹患リスクの上昇は確認されなかった。50歳未満の肝内および肝外胆管がんが臨床進行度が「限局」で発見された場合は75歳以上の群や「遠隔転移」例と比較し生命予後は良好であった。

A. 研究目的

1. 近年、大阪府のオフセット校正印刷会社(A社)の元従業員および現従業員において、高頻度の胆管がん罹患および死亡が報告された。その後の調査で17例の罹患と8例の死亡が明らかになった(2013年3月末現在)。

この発症状況を疫学的に検討するために、標準化罹患比(Standardized Incidence Rate: SIR)および標準化死亡比(Standardized Mortality Rate: SIR)を算出する。

2. 大阪府内の印刷会社のオフセット校正印刷部門の元あるいは現従業員に発生した胆管癌症例について、臨床的および病理学的な特徴について明らかにする。

3. 当該事業所の曝露状況等から、ジクロロメタン(DCM)及び1,2-ジクロロプロパン(DCP)が原因物質として疑われている。ハムスターは膵管及び胆管における

発がん感受性がラットやマウスよりも高いため、本研究では、シリアンハムスターにDCM及びDCPを強制経口投与し、BrdU陽性率を指標として肝臓、膵臓及び胆嚢における細胞増殖活性を検索した。

4. 胆管がんの危険因子としては、原発性硬化性胆管炎やウイルス性肝炎、飲酒、喫煙などが報告されているが、職業集積性、特に印刷業との関連が検討されたものは少ない。

そこで本研究では、印刷業における胆管がん死亡リスクを、職業の情報を含むコホートデータに基づき疫学的に検討する。

5. これを疫学的に検討するために、部位別に標準化罹患比および標準化死亡比を算出する。具体的には胆管がんの部位を詳細に分類し、部位別に年齢階級別・年齢調整罹患率および死亡率の年次推移を明らかにする。

6. 胆管癌の概要と発症要因を既報に基づき要約した。また当院における胆管癌特別外来の現状および塩素系溶剤による胆管癌発症の遺伝子発現解析の計画について記載した。

7. (独)労働者健康福祉機構では、昭和59(1984)年から、働く人々の職場環境と、疾病との関連性を臨床的、疫学的に研究することを目的に入院患者病職歴データベース(以下、労災病院DB)を構築してきた。今回、この労災病院DBを用いて若年発症胆管がん患者の職業歴等を検索して、印刷業をはじめとする製造業に若年性胆管がん患者の発症が集積しているか否かについて検討した。

8. 印刷業事業所の労働者において胆管がんの多発が問題となっていることから、全国的に同種の事業所においても同様の多発がみられるかどうかを検証するため、全国の中小企業を網羅する全国健康保険協会のレセプトデータと事業所の業態を個人単位でリンケージすることにより評価する。

9. 現在までのところ胆管がん発生の原因物質として蓋然性が高いとされている化学物質は業務に使用されていた有機溶剤のうちジクロロメタンおよび1、2-ジクロロプロパンとされている。そこで、ジクロロメタンおよび1、2-ジクロロプロパンの職業曝露事例に関する文献レビューを行った。

10. 大阪府がん登録では、国際疾病分類第10版(ICD-10)の3桁分類を最も詳細な集計単位として年報を作成してきた。すなわち肝胆道系についてはICD-10のC22(肝)、C23(胆嚢)、及びC24(肝外胆管及び十二指腸乳頭)を集計単位としている。某印刷工場従業者における胆管がん発症の影響を評価する上においては、より詳細な単位で分析することから、ICD-10のC22.1(肝内胆管がん)及びC24.0(肝外胆管がん)を抽出し、C22.0(肝細胞がん)及びC23(胆嚢がん)とも対比しつつ、年次動向と地理分布を観察することとした。

B. 研究方法

1. A社の社員名簿を用いて、元従業員および現従業員の326人を観察集団とした。このうち、生年月日が不明な者、入社年月日と退職年月日のいずれかが不明な者、入社年月日が2012年9月以降の者、計22人を除外した。

部位は国際疾病分類第10版に基づき、肝内胆管がん(C22.1)と肝外胆管がん(C24.0)を対象とした。

所属支社(大阪・それ以外)、所属部門(校正・それ以外)、雇用期間によって下記の5通りの対象集団を設定した。

- ① 大阪本社およびその他の支社の全部門に勤務する者
- ② 大阪本社の全部門に勤務する者
- ③ 大阪本社の校正部に勤務する者
- ④ 大阪本社の校正部に勤務する者のうち2006年10月以前に入社した者
- ⑤ 大阪本社の校正部に勤務する者のうち1996年3月から2006年10月に入社した者

期待罹患数および期待死亡数の算出には、観察対象者の観察人年と全国罹患率推計値および死亡率を用いた。人年の観察開始は1985年、観察終了は2012年とした。ただし、観察対象の生存確認が不十分であるため、胆管がんの死亡例が報告されていない対象は生存していると仮定した。したがって、観察人年は、罹患の場合は入社年から(1)罹患年か(2)追跡終了年(2012年)のいずれか、死亡の場合は(1)死亡年か(2)追跡終了年(2012年)のいずれかとした。

全国罹患率推計値および死亡率は、本報告書に記載した先行研究(胆管がんの罹患と死亡の年次推移)で算出した肝内胆管がんと肝外胆管がんの罹患率および死亡率を使用した。すなわち、宮城、山形、福井、長崎の4県の地域がん登録データを基に全国がん罹患モニタリング集計(The Monitoring of Cancer Incidence in Japan : MCIJ)を参考とした方法で算出した3年移動平均の全国罹患率推計値(1985-2007年)と、人口動態統計を基に算出した全国死亡率(1985-2011年)である。なお、2008-2012年の罹患率については地域がん登録のデータがないため2007年の数値を使用し、2012年の死亡率については人口動態統計が確定していないため2011年の数値を使用した。以上の罹患率および死亡率を用いて、SIRおよびSMRを算出した。95%信頼区間はFisher's exact testにより算出した。

2. 当該事業場の元あるいは現従業員に発症した17症例の臨床所見、検査結果、画像所見、病理標本、治療内容について検討を行った。

3. 7週齢の雄シリアンハムスター140匹を各群20匹の7群に分け、DCMを63、250及び1000 mg/kg/day、DCPを25、100及び400 mg/kg/dayの用量で1日1回強制経口投与し、対照群には溶媒(コーン油)のみを同様に投与した。1週後及び4週後に肝細胞、肝内胆管上皮、胆嚢上皮及び膵管上皮の細胞増殖活性を検索するとともに血液学的検査及び血液生化学的検査を実施し、DCP及びDCMによる影響を検討した。DCPの高用量群では400 mg/kg/dayの用量で投与を開始したが、死亡が多発したため投与2日目より投与量を200 mg/kg/dayとし、生存動物は1週間で剖検した。

4. 職業の情報を含むコホートデータとして、「三府県コホート」を利用した。宮城県、愛知県、大阪府それぞれの一部地域に居住する40歳以上の男女118,820名を対象とし、1983年から1985年の間に自記式質問票(職業についての項目を含む)が配布された(以降、ベースライン調査と呼ぶ)。回答の得られた100,615名(回収率84.7%)の転出と死亡(死因を含む)について、その後10年間追跡された。死因の分類には、疾病及び関連保健問題の国際統計分類第9版: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (以降、ICD-9と略)が用いられた。

10年後まで追跡された100,625名のうち、観察期間が0日以下の者(15名)を除外した100,610名(男性:46,421名、女性:54,189名)を対象とした。総人年は849,221人年(男性:384,209人

年、女性：465,013人年)、平均追跡期間は8.4年(男性：8.3年、女性：8.6年)であった。

三府県コホートのベースライン調査における質問票では、職業に関する質問項目が2種類ある。

①危険職種の就業経験：石綿工場やプラスチック加工など、身体になんらかの影響がある可能性が疑われる職業を中心に就業の経験を答える項目である。

②最も長く就いた職業：ベースライン調査時までに最も長い期間従事していた、もしくは従事している職業を、具体的に一つだけ答える自記式の質問項目である。

2つの職業項目それぞれについて、印刷業と胆管がん死亡について検討する。ICD-9に基づき、肝内胆管(ICD-9における155.1)、肝外胆管(156.1)、胆道・部位不明(156.9)の悪性新生物を胆管がんとした。

解析①：危険職種の就業経験でみる印刷業と胆管がん死亡

「危険職種の就業経験」の項目に基づき、出版・印刷工業での従事経験がある者となない者、さらに出版・印刷工業での従事経験がない者のうち、危険職種の就業経験がない者(資料1の質問項目31)について、胆管がんによる死亡率および死亡リスクを算出した。ただし、宮城県で用いられた質問票では資料1の質問項目31が設定されていなかったため、危険職種の就業経験がない者における胆管がん死亡については、大阪府と愛知県を対象とした。

死亡率は粗死亡率と年齢調整死亡率を算出した。年齢調整死亡率は、10年間の追跡による加齢の影響を避ける方法で算

出した。具体的には、死亡時の年齢で見た年齢階級別死亡数を、到達年齢(attained age)の考えに基づき算出した人年(資料2参照)で除すことで年齢階級別死亡率を求め、これに1985年モデル人口を用いた年齢階級別の重みを付け、足し合わせた。死亡リスクはポアソン回帰モデルにて、年齢と地域を調節して算出した。有意水準は0.05とした。

解析②：最も長く従事した職業でみる印刷業と胆管がん死亡

三府県コホートにおける「最も長く従事した職業」の項目の分類体系は、地域により異なっており、宮城県は昭和50年国勢調査に用いる職業分類の小分類、愛知県は日本標準職業分類の大分類に基づく独自の分類、大阪府は日本標準職業分類の小分類を用いられた。そのため、地域別に最も長く従事した職業が印刷系職業である集団について胆管がん死亡の発生頻度を確認した。なお、各地域における印刷系職業の最小分類は次の通りである。

宮城県：印刷工

愛知県：印刷・製本・ゴム・皮

大阪府：印刷工

5. がん死亡の把握には1985年から2011年の人口動態統計を、がん罹患の把握には1985年から2007年の地域がん登録全国集計を用いた。ただし地域がん登録は、高い登録精度を保ち長期的な経年変化のモニタリングに適切である宮城、山形、福井、長崎の4県を用いた。

部位は国際疾病分類第10版(The International Classification of Diseases 10th revision : ICD-10)に基

づき、肝内胆管がん (C22.1)、胆嚢がん (C23)、胆道がん (C24)、肝外胆管がん (C24.0) に分類した。

部位別に人口 10 万対年齢階級別・年齢調整罹患率および死亡率を算出した。宮城、山形、福井、長崎の 4 県を用いた全国罹患率の推計には、各県の人口差や罹患率および死亡率の地域差³によるバイアスを避けるために、全国がん罹患モニタリング集計 (The Monitoring of Cancer Incidence in Japan : MCIJ) を参考とした方法を用いた⁴。これは、4 県の部位、性、5 歳年齢階級別罹患率の算術平均と全国の人口から全国罹患数推計値を算出し、それに全国死亡数実数値と 4 県の死亡率から求めた全国死亡数推計値の比である補正係数を乗じる方法である。本研究では、推計年前後を含めた 3 年間の算術平均を推計値とし、対象期間の累積補正係数を乗じた。

年齢調整率 (Age-Standardized Rate : ASR) は、全年齢で調整するもの (ASR [all]) に加え、30-49 歳を対象として調整するもの (ASR[30-49]) と 50 歳以上を対象として調整するもの (ASR[50-]) を算出した。調整には昭和 60 年モデル人口を用いた。

年齢調整率の経年変化の判断には、Joinpoint regression 解析を用いた。

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に従い、人口動態統計死亡 2 次利用申請、地域がん登録利用申請、大阪大学倫理審査の承認を得て行った。

6. 印刷労働者における胆管癌の報道後、当院では 2012 年 8 月、胆管癌特別外来を設置した。以降、週 2 回、肝胆膵専門

の内科医、外科医が診療している。化学物質への曝露に関連する胆管癌の診断、治療方針決定を目的としている。ジクロロメタンや 1,2-ジクロロプロパンなどの化学物質への曝露歴があること、かかりつけ医や検診などを受診し、原因不明の肝機能障害が指摘され、諸検査により胆管癌が疑われることを前提とする。患者が持参した健診データ、特に肝酵素 (AST、ALT) および胆道系酵素 (γ -GTP、ALP、LAP) などを肝臓専門医の視点から見直している。C 型慢性肝炎において ALT 高値は肝細胞癌発症のリスク因子である。ALT 31 IU/L 以上は正常範囲内であってもインターフェロン治療対象となる。同様に胆管癌のハイリスク例において肝酵素および胆道系酵素は、正常範囲内であっても「高め」の傾向がないか、注意すべきと考える。

7. 労災病院 DB については、昭和 59 (1984) 年から現在に至るまでの期間、全国労災病院等 34 病院の入院患者を対象として登録している。

その登録方法は、まず病歴について、本人の承諾を得て、退院時に医師が記載した入院診療要約書 (サマリー) から傷病名を国際疾病分類 International Classification of Diseases 10th revision : ICD-10 (1998 年分までは ICD9)、手術名等を ICD の手術処置コード ICD Clinical Modification : ICD-CM(今のところ ICD-9-CM)によりコード化して登録している。傷病名は最大 7 病名まで登録可能である。

次に、職業歴に関しては、入院時に本人に趣旨目的を説明して承諾を得て、図

1に示した職業歴調査票を用いて、現職のみならず遡りも含めた自記式調査を行い、登録している。職業歴については、総務省統計局の定める日本標準職業分類（現在は、平成21年12月統計基準設定）によって、職業分類及び産業分類を行っている。

<http://www.stat.go.jp/index/seido/shokgyou/21index.htm> 職業歴は現職から遡って4つまで就業期間を含めて登録されるため、現職のみならず過去の職業歴までデータとして保有できるものとなっている。これが、労災病院DBの最大の特徴であり、職業歴と臨床記録が揃っていることによって産業・職業と疾病との関連性を疫学的に検討しうるデータベースとなっている。

昭和59(1984)年4月1日から平成24年(2012)年6月30日までの15歳以上の全ての入院患者(自営業や職歴のないものも含む)を調査対象とした。胆管がんは、労災病院DBに登録されている約520万件のデータから、ICD分類によって、肝内胆管がん(C22.1)、胆外胆管がん(C24.0)、胆道がん部位不明(C24.9)を抽出した。

今回は、職業性胆管がんの原因物質として1、2-ジクロロプロパンおよびジクロロメタンの可能性が指摘されているため、これらの有機溶剤を使用している産業分野を、化学物質排出把握管理促進法にもとづく化学物質排出移動量届出制度(Pollutant Release and Transfer Register:PRTR)
<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/risk0.html> の平成23年度排出・移動実績から下記のとおり抽出した。

- ① 出版・印刷業
- ② プラスチック製品製造業
- ③ 金属製品製造業
- ④ 一般機械器具製造業
- ⑤ 電気機械器具製造業
- ⑥ 輸送用機械器具製造業
- ⑦ 衣服・その他繊維製品製造業
- ⑧ 化学工業
- ⑨ 精密機械器具製造業
- ⑩ その他の製造業

また、上記の産業において、有機溶剤を使用している現場で働いていると推測される職種は、①については印刷職、②～⑩については製造職とした。

なお、人間ドックのための入院患者および同一診療科の再入院患者であって退院後1年未満の患者は対象から除外した。

対象期間中の病歴情報を有する対象者数は約280万人(入院から1年以上後の入院を含めて延べ約520万件)、職歴情報を有する対象者数は約170万人(同じく延べ約280万件)であった。ICD-10のC22.1、C24.0及びC24.9によって抽出された胆管がん患者数は7,717人で、このうち職歴調査を実施しているものは5,910人であった。

労災病院DBより抽出された胆管がん患者と地域がん登録全国推計値における胆管がん患者の年齢階級分布を比較した。若年性胆管がんの年齢定義を50歳未満の発症として、年次別(4年分を一括して)の若年性胆管がんの胆管がん発症総数に占める割合を検討した。さらに、職業歴を有する胆管がん患者について、印刷業、印刷業を含む製造業、製造業を含む全職種においてそれぞれ若年性胆管がんの占める割合を検討した。

8. 対象傷病名は、レセプト記載傷病名のうち疑い病名は除外するが主傷病だけでなく副傷病も含める。

C221:肝内胆管癌、胆管細胞癌

C240:胆管癌、総胆管癌、肝外、下部、中部、上部、膵内、肝門部、胆嚢管胆管癌

●対象人口と観察期間は、全国健康保険協会加入の被保険者約 2000 万人、その家族約 1500 万人。観察期間：2009 年 4 月～2012 年 3 月診療分医科レセプト(入院、DPC 含む)。2012 年 5 月の報道により、それ以降のレセプト病名にはバイアスが(報道をみて不安になって受診する等)かかっている可能性があるため、3 月以前診療分に限定した。

観察期間は 36 か月であるが、被保険者期間が 1 か月でもある者は対象とした。

● 業態は、事業所は 2010 年 9 月末時点の業態分類番号により 42 業態に分類した(任意継続被保険者は「任意継続」とした)。(例外 1・2009 年 6 月以前の資格喪失事業所の業態分類番号については 2009 年 7 月改定の新業態分類番号への変換を行う。例外 2・2010 年 10 月以降の資格取得事業所の業態分類番号は現時点のものとする)。

任意継続者については、受療率の計算における分子(胆管がん患者数)についてのみ、資格喪失直前の事業所の業態で分類した。

● 被保険者数は、受療率の分母となる被保険者数も 2010 年 9 月末時点とした。

胆管がん患者である任意継続被保険者(被用者保険被保険者は資格喪失後も、別の医療保険に加入するまでの間、任意に

最長 2 年間継続できる)については、資格喪失前の性、生年月日、氏名が同一の者を喪失直前の業態に属するものとして分類した。任意継続被保険者数は 2009 年度末 52 万人、2010 年度末 40.6 万人、2011 年度末 35.4 万人と減少している。

被用者保険の資格を喪失した者は、国保か任意継続か選択できる。2003 年から被保険者保険の負担率も 3 割と国保と同様になり、また 2007 年 4 月より任意継続被保険者の傷病手当金が廃止されたため、任意継続か国保かの選択は、主に保険料の比較できまるようになった。任意継続被保険者の保険料は資格喪失時の給与(標準報酬)額で決まるが、毎年協会の保険料率は上昇しており、さらに 2010 年 4 月より倒産・解雇による離職者の国保保険料軽減措置が導入された等により、相対的に任意継続保険料が割高になった。また、2 年という期間中、いつでも任意継続から国保に異動できる、等が任意継続被保険者数減少の背景と考えられる。がんに罹患すると仕事を続けられなくなって、任意継続もしくは国保に異動するケースが多いが、任意継続被保険者の減少は把握できる対象の減少を意味する。

なお 75 歳以上は後期高齢者医療制度に加入するので存在しない。

● 解析方法は、胆管がん傷病名の診療開始時の年齢によって 5 歳階級別に患者数を出し、間接法(標準化受療率比)による年齢補正を行った。

全業態の性・年齢階級別受療率は、印刷業における期待値の算出に用いた(すなわち期待値は 10 歳ではなく 5 歳階級別で算出した)。

本研究は大阪市立大学倫理委員会の承

認を得ており、個人情報扱う作業は、全国健康保険協会本部内において実施した。

9. 厚生労働省ホームページ(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzensei10/index.html>)で公表されている有機溶剤中毒事例、分担研究者が所属している日本産業衛生学会における報告(<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanogyoeisei-char/ja/>)、医中誌(<http://search.jamas.or.jp/>)、およびMEDLINE(<http://www.healthypair.com/>)からキーワードによる手検索を実施し抽出した文献のうち主なもののレビューを行い分析した。また、分担研究者が大阪労働局地方労災医員として経験したジクロロメタン中毒症例についても紹介する。

10. 大阪府の某印刷工場従業者に胆管がんが高頻度に出現しているとの報告は、工場が新家屋へ移転した1991年以降であるため、大阪府がん登録資料に基づき1975年から2007年の肝内胆管がん(C22.1)、胆嚢がん(C23)、肝外胆管がん(C24.0)、及び、大阪府での罹患率が高く、近年、肝内胆管がんと共通のリスクファクターを有する可能性も指摘される肝細胞がん(C22.0)の計108,407例を観察対象とした。

ICD-10の原発性肝がんは、病理組織像に基づき、肝細胞がん(C22.0)、肝内胆管がん(C22.1)、肝芽腫(C22.2)、肝血管肉腫(C22.3)、その他の肝の肉腫(C22.4)、その他の明示された肝がん(混合型を含む)(22.7)、詳細不明の肝悪性腫瘍(C22.9)の7群に分類され、

胆道系悪性新生物は、胆嚢がん(C23)、肝外胆管がん(C24.0)、ファーター乳頭膨大部がん(C24.1)、胆道の境界部病巣(C24.8)、胆道部位不明(C24.9)の5群に分類される。新発届出患者のうちC22.9は肝悪性腫瘍全体の1.1%、C24.8とC24.9はそれぞれ胆道系悪性腫瘍全体の0.1%、5.8%であった。

各がんの年齢階級別罹患数・率(人口10万対)、1985年日本人モデル人口を標準とした年齢調整罹患率ASR(人口10万対)を、3年毎に算出し、年次推移を観察した。胆管がん多発の報告があった某印刷工場では、発症時年齢が25歳から45歳までと若年であったので、年齢階級は、25から84歳までは5歳毎、85歳以上の13階級に分類した。また、肝内、肝外胆管がんの新発届出患者に限った集計も実施した。

大阪市内の某印刷工場従業者の胆管がん発症の契機と考えられている新家屋移転が1991年であること、また画像診断の進歩による胆管がん診断精度がより高いと考えられる1992年以降2007年までについて、大阪府を基準(1.0)とした市区町村別標準化罹患比SIRを算出した。また、ポアソン分布に基づくSIRの95%信頼区間を算出し、有意水準を0.05として統計学的有意差の有無を検定した。但し、観察罹患数が3人以下の市区町村は省略した。SIRを地図上に表示する場合には、肝内、肝外胆管がんを併せた男女別SIRを0.714未満、0.714-0.833未満、0.833-1.200未満、1.200-1.400未満、1.400以上の5階級に分けた。

肝内胆管、胆嚢、肝外胆管の各がんの性年齢階級別臨床像を明らかにするため、

1993年から2005年診断の新発届出患者について、25歳以上50歳未満、50歳以上75歳未満、75歳以上100歳未満の3群に分け、診断時の進行度分布、外科治療の有無を比較・検討した。進行度は、地域がん登録で用いられている臨床進行度に基づき、「限局」、「領域」、「遠隔転移」、「不明」に分類した。各々の分類をTNM分類と対応させた場合、肝内胆管における限局はT1-2N0M0、領域はT3-4N0/TanyN1M0、遠隔転移はTanyNanyM1であり、肝外胆管における限局はT1N0M0、領域はT2-4N0M0/TanyN1M0、遠隔転移はTanyNanyM1に相当する。

胆管がん症例の5年生存に関わる性・年齢階級・臨床進行度・治療法の影響を明らかにするため、前項のデータセットの内、住民票照会による診断から5年目の生死確認が全大阪府において実施されている1993年から2005年診断の新発届出患者についてCox比例ハザードモデルを用いて分析した。統計解析にはSTATA version 11を使用した。

1993年から2005年診断の新発届出患者の1-5年実測生存率をカプランマイヤー法により算出し、これを同性・同年齢・同年代の日本人のコホート生命表に基づきEderer II法で求めた1-5年期待生存確率により除し、1-5年相対生存率を算出した。なお診断時年齢を25歳以上50歳未満、50歳以上75歳未満、75歳以上100歳未満に分けて観察した。

患者背景については、1975年から2007年診断の新発届出患者を対象に、年齢階級を25歳未満、25歳から99歳までの16階級及び25歳から45歳まで、

診断年が1975年から1991年と1992年から2007年、臨床進行度別、外科治療の有無別、男女別に分類した。

C. 研究結果

1. 観察期間における胆管がんの罹患数は17人、死亡数は7人(この他に2013年1~3月の死亡が1人)であり、すべて大阪本社の校正部に勤務する男性であった。女性は罹患者も死亡者もいなかったため、SIR、SMRともに算出できなかった。SIRをみると、①の対象数は221人、実測罹患数が17人で期待罹患数が0.0474人、SIRが358.8(95%CI: 209.0-574.4)、②の対象数は133人、実測罹患数が17人で期待罹患数が0.0253人、SIRが673.1(392.1-1077.6)、③の対象数は80人、実測罹患数が17人で期待罹患数が0.0137人、SIRが1242.1(723.6-1988.7)、④の対象数は72人、実測罹患数が17人で期待罹患数が0.0137人、SIRが1242.1(723.6-1988.7)、⑤の対象数は41人、実測罹患数が6人で期待罹患数が0.0048人、SIRが1240.0(455.0-2698.9)であった。なお、2006年10月以前に大阪本社の校正部に勤務する者を観察対象とし、1991年4月を観察開始とし、2013年3月時点で労働災害申請がされていなかった発症例を除外した場合、対象数は70人、実測罹患数が16人で期待罹患数が0.0131人、SIRが1225.4(700.2-1989.6)であった。

SMRをみると、①は実測死亡数が7人で期待死亡数が0.0364人、SMRが192.5(77.4-396.7)、②は実測死亡数が7人で期待死亡数が0.0191人、SMRが366.1(147.4-755.1)、③は実測死亡数が

7人で期待死亡数が0.0109人、SMRが644.1(258.2-1323.1)、④は実測死亡数が7人で期待死亡数が0.0108人、SMRが646.5(259.9-1331.9)、⑤は実測死亡数が1人で期待死亡数が0.0040人、SMRが252.5(6.4-1406.6)であった。なお、2006年10月以前に大阪本社の校正部に勤務する者を観察対象とし、1991年4月を観察開始とし、2013年3月時点で労働災害申請がされていなかった発症例を除外した場合、実測死亡数が7人で期待死亡数が0.0105人、SMRが668.3(268.7-1376.8)であった。

2. 1996年から2012年の間に17名の胆管癌の患者が発生し、全員男性であった。同部門では多量の有機溶剤を含む化学物質を使用しており、発症例の勤務期間は6年1ヶ月から19年9ヶ月であった。症例を検討した結果、胆管癌の原発と考えられる部分は、総肝管から肝内胆管3次分枝までの比較的太い胆管であった。病理学的には、線維化などの慢性胆管傷害のみならず biliary intraepithelial neoplasia や intraductal papillary neoplasm of the bile duct と呼ばれる前癌病変や早期癌病変が胆管や胆管付属腺に観察された。

3. DCP 400/200 mg/kg/day 群(第7群)において投与2日目に6例の死亡が認められ、全身状態が悪化していた1例を瀕死期屠殺した。また投与3日目に1例が死亡し1例を瀕死期屠殺し、合計9例が投与3日目までに死亡した。その他の群においては、死亡は認められなかった。1週間の投与終了時の生存率は、DCP

400/200 mg/kg/day 群(第7群)で55%、その他の群ではいずれも100%であり、4週間の投与終了時の生存率はすべての投与群で100%であった。一般状態においては、DCP 400/200 mg/kg/day 群(第7群)で瀕死期屠殺した2例を除き、すべての投与群で異常所見は観察されなかった。各群の平均体重は、DCP 400/200 mg/kg/day 群(第7群)において投与4及び8日目に対照群(第1群)と比較して有意な低値が認められた。その他の投与群においては、対照群(第1群)と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

各群の摂餌量は、DCP 400/200 mg/kg/day 群(第7群)において、投与1週目の摂餌量が対照群(第1群)と比較して有意な低値を示した。その他の投与群においては、対照群(第1群)と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。各群の摂水量は、すべての投与群においては、対照群(第1群)と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

各群の血液学的検査では、1週間投与のDCM 1000及び250 mg/kg/day 群(第4,3群)においてRBC、HGB及びHCTの有意な高値が認められ、DCM 1000 mg/kg/day 群(第4群)ではMCV及びMCHについても有意な高値が認められた。同様の結果が4週間投与後にも認められ、DCM 1000 mg/kg/day 群(第4群)では上記に加えPLTについても有意な低値であった。1週間投与のDCP 400/200 mg/kg/day 群(第7群)においてHGB及びHCTの有意な低値及びPLTの有意な高値が認められた。4週間

投与の DCP 群においては、対照群（第 1 群）との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

各群の血液生化学的検査では、4 週間投与の DCM 1000 mg/kg/day 群（第 4 群）において、ALT、T-BIL の有意な高値及び AST の高値傾向が認められた。4 週間投与の DCP 100 mg/kg/day 群（第 6 群）において、ALP の低値が認められた。

各群の肉眼的病理学所見では、1 週間投与の DCM 1000 mg/kg/day 群（第 4 群）において、肺の変色域（1 個）が認められたが、対照群（第 1 群）との間に統計学的に有意な差はみられなかった。4 週間投与の DCM 群には著変は認められなかった。投与期間中に死亡した DCP 400/200 mg/kg/day 群（第 7 群）の 9 例のうち 1～2 例に腺胃の変色域（数個）及び潰瘍（数個）、結腸の黒色化、胸水の貯留が認められた。1 週間投与の DCP 400/200 mg/kg/day 群（第 7 群）において生存例の 1 例に肝臓の変色域（1 個）、DCP 50 mg/kg/day 群（第 5 群）の 1 例に腎臓の片側性の小型化が認められた。いずれも対照群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。4 週間投与の DCP 100 mg/kg/day 群（第 6 群）において肝臓の分葉異常が認められたが、先天的な異常であると考えられた。

各群の器官重量（絶対重量）及び器官重量体重比（相対重量）では、1 週間投与の DCM 群においては、いずれの器官・組織においても絶対重量及び相対重量ともに対照群（第 1 群）と比較して有意な差は認められなかった。4 週間投与の DCM 1000 mg/kg/day 群（第 4 群）において、肺の絶対重量の有意な低値、

肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な低値、腎臓の相対重量の有意な高値が認められた。1 週間投与の DCP 400/200 mg/kg/day 群（第 7 群）において、剖検日体重の有意な低値が認められ、肺及び腎臓の相対重量の有意な高値が認められた。4 週間投与の DCP 100 mg/kg/day 群（第 6 群）において、腎臓の相対重量の有意な高値が認められた。

各群の BrdU 陽性率では、DCM 群においては、1 週間及び 4 週間投与のいずれも対照群（第 1 群）との間に統計学的に有意な差は認められなかった。1 週間投与の DCP 400/200 mg/kg/day 群（第 7 群）において胆嚢上皮細胞の有意な低値が認められた。1 週間投与の 100 mg/kg/day 群（第 6 群）では胆膵共通管と主膵管上皮での有意な高値が認められたが、用量との相関がないことから偶発的な変化と考えられた。4 週間投与の DCP 群においては有意な変化は認められなかった。

4. 解析①：危険職種の就業経験でみる印刷業と胆管がん死亡

「危険職種の就業経験」の項目に基づき、出版・印刷工業従事経験者は 1,678 名で、そのうち 3 名の胆管がん死亡が認められた。年齢調整死亡率（100,000 人年対）は 35.4 であった。出版・印刷工業での従事経験がない者と比較した死亡リスクは 1.20 であったが、有意な差は認められなかった。

大阪府と愛知県における印刷・出版工場での従事経験がある者と危険職種の従事経験がない者についての胆管がん死亡の結果、出版・印刷工業従事経験者

における胆管がん死亡者に宮城県居住者がいなかったため、同様に3名の胆管がん死亡が認められた。危険職種の従事経験がない者と比較した死亡リスクは1.52であったが、有意な差は認められなかった。

出版・印刷工業従事経験者において胆管がんにより死亡した者の詳細を表3に示す。3名のうち、1名は50歳で肝外胆管がんにより死亡した。残り2名の年齢は80歳以上であった。

解析②：最も長く従事した職業でみる印刷業と胆管がん死亡

最も長く従事した職業の分類体系は、地域ごとに異なっていたため、印刷系職業に最も長く従事した集団を地域別に決定した。対象数および死亡について表4に示す。最も長く従事した職業が印刷系職業であった集団では、胆管がんにより死亡した者は認められなかった。

5. 年齢階級別罹患率をみると、男女ともにC22.1肝内胆管がんでは75-79歳にピークがあるが、他の部位では年齢階級が高いほど増加した。

年齢調整罹患率の経年変化をみると、C22.1肝内胆管がんはASR[all]とASR[50-]で漸増していたが、男女ともにASR[30-49]で有意な増加はみられなかった。C23胆嚢がんはいずれの年齢で調整した罹患率も減少していた。性差をみると女性の方が当初は高かったが急激に減少し、2007年には男性の罹患率を下回った(2007年のASR[all]：男性3.24、女性2.96)。C24胆道がんとC24.0肝外胆管がんは、男性のASR[all]とASR[50-]は横ばいであるが、ASR[30-49]は減少し

ていた。女性はいずれの年齢で調整した罹患率も減少傾向であった。

C22.1肝内胆管がんとC24.0肝外胆管がんの年齢調整罹患率を比較すると、C22.1肝内胆管がんは漸増傾向であるのに対し、C24.0肝外胆管がんは減少傾向であるため、差が小さくなっていた。特にC24.0肝外胆管がんのASR[30-49]では、C22.1肝内胆管がんとの差がなくなっている。

年齢階級別死亡率をみると、男女ともにすべての部位で年齢階級が高いほど増加した。

年齢調整死亡率の経年変化をみると、C22.1肝内胆管がんは男女ともに1995年に急増し(男性のASR[all]：1994年0.36、1995年1.12、女性のASR[111]：1994年0.19、1995年0.65)、その後も漸増傾向にある。これは1995年からICD-10が適用された際に、肝不全の原因疾患として肝内胆管がんが死因と記載されるようになったためと考えられる。C23胆嚢がんは、男女ともに80年代後半をピークとしていずれの年齢で調整した死亡率も減少している。性差をみると女性の方が当初は高かったが急激に減少し、男性の死亡率に近づいた(2009年のASR[all]：男性2.20、女性2.22)。C24胆道がんとC24.0肝外胆管がんは、男女ともに80年代後半から90年代前半をピークとしていずれの年齢で調整した死亡率も減少している。

C22.1肝内胆管がんとC24.0肝外胆管がんの年齢調整死亡率を比較すると、罹患率と同じくC22.1肝内胆管がんは漸増傾向であるのに対し、C24.0肝外胆管がんは減少傾向であるため、差が小さくなっ

ていた。特に C24.0 肝外胆管がんの ASR[30-49]では、C22.1 肝内胆管がんとの差がなくなっている。

6. 胆管癌は胆管上皮に由来する癌腫である。原発性肝癌の 5%前後で肝細胞癌の次に多い。胆管癌は、発症部位別に末梢型と肝門型、肉眼的に腫瘤形成型、胆管浸潤型、胆管内発育型に、組織学的に通常型（高～低分化型腺癌）、特殊型（細胆管癌、胆管嚢胞腺癌）に分類される。病理学上、粘液染色（アルシアンブルー）、癌胎児抗原（CEA）、サイトケラチン 7、20 が診断に有用である。

初発時の腫瘍マーカー上昇は、CEA 65.6%、CA19-9 67.6%であり早期診断における有用性は確立されていない。腫瘤形成型の胆管癌の画像診断には、造影 MDCT が有用である。18.7% (n=140)あるいは 28.6% (n=64)の症例において動脈相での造影効果を認めたという報告がある。

WHO のデータベースによると北米、欧州、日本含むアジア、豪州で胆管癌による死亡率が上昇傾向であり、世界規模の問題である。罹患率は男性および東洋人（特にタイ北東部、中国、韓国）で高く、65 歳以上において上昇が著しい。）本邦は胆管癌による死亡率が高く、世界で男性が 2 位、女性が 5 位（10 万人当りそれぞれ 5.1 人、4.0 人）とする報告もある。国内の死亡統計については本研究班担当施設の報告書を参照されたい。

胆管癌の主なリスク因子は、臨床的には膝胆管合流異常症、肝内結石、胆道拡張症、原発性硬化性胆管炎がよく知られている。慢性持続性の胆管炎や胆管障害

からの発生と考えられるが胆管癌全体の 10%程度に過ぎない。これらを除けば、高リスク群の設定が難しい。

本邦における肝切除後胆管癌をまとめた報告 (n=341、1994-2004 年)がある。⁸⁾ 5 年生存率 29.2%、5 年無再発生存率 25.1%である。海外の報告においても肝切除後胆管癌の 5 年生存率は概ね 20～30%である。

肝切除術に勝る治療は少ないとされる。以下は治療法別の成績である。

- ・全身化学療法：本邦において切除不能例に対する標準治療は、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法である（2011 年保険承認）。無増悪生存期間は 8 ヶ月でゲムシタビン単独群より高かった (p<0.001)。シスプラチン不適例にゲムシタビン単独、2 nd line として TS-1（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム）が用いられる。

- ・肝移植：胆管癌あるいは胆管癌/肝細胞癌混合型に対して肝移植は推奨されないが、移植前 FDG-PET 陰性例の生存率は高いとされる（2 年生存率 100%、p=0.008）。

- ・2012/8/7～2013/3/8 の間に 6 例受診（下記は要約）。

- ・男性 5 例、女性 1 例、平均 40.2±6.4 歳。

- ・曝露歴：ジクロロメタン 4 例、1,2-ジクロロプロパン 2 例（ジクロロメタンとの重複含む）、メタノール 1 例に 8.1±10.9 年。

- ・血清肝酵素および胆道系酵素：ALT 22.8±5.7 IU/L、AST 22.2±7.9 IU/L、ALP 168.3±47.5 IU/L、γ-GTP 40.7±28.8 IU/L。

- ・腫瘍マーカー：CA19-9 78.8±157.5 IU/mL、CEA 1.9±0.6 ng/mL。
- ・画像診断：肝内胆管癌 1 例、肝嚢胞 2 例。

7. 職業歴不明を含め全胆管がん患者

7,717 人の年齢階級分布では、15 歳以上 40 歳未満が 51 人 (0.7%)、40 歳以上 50 歳未満が 214 人 (2.8%)、50 歳以上 60 歳未満が 894 人 (11.6%)、60 歳以上が 6,558 人 (84.9%) であった。1983 年～2007 年における胆管がん患者の地域がん登録全国推計値の年齢階級分布では、15 歳以上 40 歳未満が 2,298 人 (0.6%)、40 歳以上 50 歳未満が 10,515 人 (2.7%)、50 歳以上 60 歳未満が 36,427 人 (9.2%)、60 歳以上が 345,788 人 (87.5%) であった。労災病院 DB と地域がん登録全国推計値ではデータ収集の対象期間が若干異なるが、胆管がん患者の年齢階級分布には大きな差はないという結果であった。

若年性胆管がんの年齢定義を 50 歳未満として、職歴調査なし患者も含む全職種を対象に 50 歳未満と 50 歳以上の年齢階級に分け、胆管がん入院患者の年次推移を 1984 年から 4 年刻みで集計して分析した。胆管がん患者数は 2004-2007 年まで増加を続け、2008-2011 年にはやや減少している。各区分における 50 歳未満の全体に占める比率は年次が進むにつれ概ね減少しており、2008-2011 年には最低の 1.3% であった。

労災病院 DB 中の職業歴データのある胆管がん患者について、印刷職、製造職 (印刷職を含む)、全職種における年齢構成を図 3 に示した。印刷職は全体で 15

名、このうち 1 人 (6.7%) が 50 歳未満であった。印刷職を含む製造職では全体で 535 名、このうち 50 歳未満は 20 人 (3.7%) であった。さらに全職種においては全体で 5,910 人、このうち 50 歳未満は 205 名 (3.5%) であった。50 歳未満の比率は絶対数の少ない印刷職でやや高かったが、少なくとも製造職と (製造職を含む) 全職種との間で、特に大きな差はなかった。

8. 被保険者の性・年齢階級構造

印刷業事業所に属する被保険者は本人 201937 人、家族 168420 人で、全業態被保険者の約 1% を占める。性・年齢構造は以下の通り。全業態と比較するに男性本人は高齢者の割合が小さく、総じて若い労働者が多い。

2009 年 4 月～2012 年 3 月診療分医科レセプト (入院、DPC 含む) で 1 度でも胆管がんの病名 (疑い病名除く) を付けられた者は 8855 人 (うち任意継続 780 人) いた。加齢と共に増加し、また全年齢において男性は女性より多い、という典型的な悪性新生物の受療パターンといえる。男性では本人より家族の受療率が高いが、これは家族であることがリスクである、というよりも、がんに罹患することにより資格を喪失し、協会けんぽの被保険者である他の世帯員の被扶養者に入ることが影響していると考えられる。

印刷業被保険者の胆管がん受療率を、印刷業を除く全業態から算出された期待値と実測値との比 (受療率比) で比較したところ、本人男性でやや高い受療率比が観察されたが、有意ではなかった。