

年齢階級別に、30～49歳と50～74歳の階層で分析した。

9. 厚生労働省ホームページ(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzenisei10/index.html>)で公表されている有機溶剤中毒事例によればジクロロメタンによる中毒は10例中3例(平成17年)、31例中4例(平成18年)、27例中1例(平成19年)、24例中6例(平成20年)、21例中3例(平成21年)、12例中1例(平成22年)、15例中1例(平成2年)となっており、合計すると事例として公表されている140例中19例であり発生率は13.6%であった。

「調査報告 平成7年から18年までの我が国の有機溶剤中毒事例の解析(産衛誌2001; 53:87-100)」によればジクロロメタンによる中毒発生率は有機溶剤中毒全体の12.8%とされる。

分担研究者が所属している日本産業衛生学会で行われたジクロロメタンおよび1,2-ジクロロプロパンに関する研究報告(産衛誌54, 2012: 297)による指摘される以前の主なものは以下の通りである。

「1,2-ジクロロプロパンのラット及びマウスへの吸入投与によるがん原性と慢性毒性(産衛誌80回CD-ROM抄録集2007 P3018)」

「1,2-ジクロロプロパンのラットにおける体内濃度の経時的变化(産衛誌46, 2004: 390)」

「印刷事業所における有機溶剤管理に関する調査報告(産衛誌46, 2004: 521)」

「パッシブサンプラーを活用した印刷工場内のIPAとDCMの測定(産衛誌45, 2003: 646)」

「尿中ジクロロプロパンの生物学的モニタリング(産衛誌43, 2001: 310)」

「有機ガス用吸収缶のメタノール・ジクロロメタン・アセトンに対する破過時間(産衛誌41, 1999: 327)」

「ジクロロプロパン等の生体影響(産衛誌41, 1999: 139)」

「1,2-Dichloropropaneの生体影響(産衛誌40, 1998: 712)」

「1,2-ジクロロプロパン暴露指標としての尿中1,2-ジクロロプロパン濃度(産衛誌41, 1999: 510)」

「拡散型サンプラーによる1,2-ジクロロプロパンの捕集方法の検討(産衛誌41, 1999: 507)」

「尿中ジクロロメタン分析によるジクロロメタン曝露の生物学的モニタリング(産衛誌40, 1998: 417)」

これらの文献のうち1,2-ジクロロプロパンの生体影響について述べているものは動物実験における肝毒性や生殖毒性が主体でありヒトへの影響は不明である。胆管の発がん性を示唆するものは含まれていない。

医中誌(<http://search.jamas.or.jp/>)の検索では、「塩化メチレン中毒に対する、現場から集中治療までの治療経験(日本臨床救急医学会雑誌15, 2012: 274)」

「塩化メチレンによる中毒死の1剖検例(法医学の実際と研究51, 2008: 57-60)」

「産業中毒センターへの問い合わせから明らかになった高濃度ジクロロメタン曝露(日本職業・災害医学会会誌52臨増刊, 2004: 218)」

「集団塩化メチレン中毒事故症例の治療経験(現代医学44, 1996: 153-159)」

「メチレンクロライドの長期暴露により黄疸、頸洞周囲の線維化を伴う、高度の肝微小循環障害を来した一症例（日消誌 88, 1991: 185-189）」

などジクロロメタンに関しては国内で発生した急性、慢性の中毒事例が産業医学、法医学、臨床の各方面から報告されていた。発がん影響を直接的に述べている文献はなかったが、可能性について言及しているものはその根拠として動物実験や水道水に含まれるジクロロメタンの影響について報告した海外文献を引用していた。一方、1、2-ジクロロプロパンの中毒に関しては報告がなかった。

MEDLINE(<http://www.healthy.pair.com/>)の検索では

“Sherratt PJ, Williams S, Foster J, Kernohan N, Green T, Hayes JD
Direct comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity: Toxicol Appl Pharmacol. 2002; 179: 89-97”

“Gibbs GW, Amsel J, Soden K: A cohort mortality study of cellulose triacetate-fiber workers exposed to methylene chloride. J Occup Environ Med. 1996; 38: 693-697.”

“Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ: Mortality of cellulose fiber production workers. Scand J Work Environ Health. 1990; 16: 247-251.”

などの疫学研究や代謝経路に関する研究報告が参考資料になると考えられた。

分担研究者が経験したジクロロメタン

中毒症例であるが、ステンレス工場で金属製品の洗浄作業に従事している労働者が夏季に自動洗浄機故障（図 1）のため手動洗浄（図 2）を保護具着用（保護メガネ、手袋、呼吸用保護具）なしで 4 日間行ったところ、手のしびれ、喉の腫れ、羞明感、倦怠感、食思不振などジクロロメタン中毒に一致する項目が多くみられる症状を発症した。症状はその後、2 週間の対症療法によって改善した。

この症例は自動洗浄機故障による非常作業、保護具の不使用、換気不十分、狭小な作業空間、冷房が不十分な作業場における夏季の作業という季節要因、加温槽によるジクロロメタン使用など、いずれもジクロロメタンの発散、作業環境濃度上昇の要因となり暴露の可能性が高まる作業環境下で発生していた。ジクロロメタンに関しては労働安全衛生法の観点から労働者の安全・衛生の確保が必要であるが、分担研究者が経験した症例からもわかるように国内作業場では衛生教育、作業環境管理、作業管理、健康管理、労働衛生管理体制（総括管理）の徹底が不十分と言わざるを得ないケースがみられる。

厚生労働省ホームページ(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei10/index.html>)で公表されている事例は急性中毒であり発がん性に関するものではないが、ジクロロメタンは日本国内で普遍的に使用され、中毒事例も散見されていることがわかった。

厚生労働省のデータや産衛誌2001; 53:87-100から判断するとジクロロメタンによる中毒は有機溶剤全体の約1割強を占めると思われた。一方で1、2-ジクロロ

プロパンに関する中毒は報告がなく実態は不明な点が多いと考えられた。

分担研究者が所属している日本産業衛生学会においてもジクロロメタンおよび1,2-ジクロロプロパンに関する研究報告は散見されている。これは前述したようにジクロロメタンおよび1,2-ジクロロプロパンが日本国内で普遍的に使用され、中毒発生のリスクが高いとみなされていること、有害性に関するデータが少ないこと等を反映して、会員がこれら有機溶剤の生体影響に関心を示しており、作業環境管理や健康管理の必要性を感じていることを反映していると思われた。また日本産業衛生学会以外の他誌、および分担研究者自身の経験においても、ジクロロメタンによる急性・慢性の中毒事例、死亡事例が報告されていることから、やはりジクロロメタンは印刷業に限らず一般的に汎用されており、臨床事例としてもジクロロメタンを原因とする中毒事例は国内において稀なものではないと思われた。しかし、現在までジクロロメタンと胆管がんとの関係を指摘する報告はなされていない。1、2-ジクロロプロパンは日本産業衛生学会での報告から考えればジクロロメタン同様に汎用されており、作業管理や健康管理の必要性が高まっている有機溶剤と考えられるが、具体的な中毒事例は報告がなく生体影響は限られた動物実験データの報告しか存在しないためヒトの生体影響を国内の研究報告から判断することは、困難と考えられた。

国際癌研究機関IARCによる評価では、ジクロロメタンはグループ2B、1、2-ジクロロプロパンはグループ3となっている。米国毒性評価プログラム(U.S NTP)や日

本バイオアッセイ研究所で行われた動物実験の結果もIARCによる評価と同等である。よってジクロロメタンおよび1、2-ジクロロプロパンの影響によるヒトへの発がんを考察するには海外文献の断片情報を統合したものに頼らざるを得ない。

Gibbs GW et al.やLanes SF et al.による疫学研究ではジクロロメタンの肝臓・胆道系の悪性新生物発生への影響が指摘されている。Sherratt PJらによればジクロロメタンの代謝を行うGST T1-1の局在部位はマウスでは肝細胞であるものの、ヒトでは実験動物とは異なり胆管上皮細胞とされる。よってある一定期間に特定濃度のジクロロメタン曝露を受けた場合にヒトの胆管上皮細胞が影響を受けると推測することは十分に可能である。

ただし、このこれらの事実からジクロロメタンと胆管がんを直接結び付けることはできず、また1、2-ジクロロプロパンの代謝や疫学事実は不明な点が多く、そのヒトに対する生体影響を推測することは困難である。

10. 25歳から49歳までの5歳毎の各年齢階級における肝内胆管がん及び肝外胆管がん罹患率の年次推移は、他の年齢階級と比較し男女共著しい増加を示すことはなかった。

罹患数のピークをみると、肝内胆管がんでは男性65歳以上70歳未満、女性70歳以上75歳未満であり、肝外胆管がんでは、男性70歳以上75歳未満、女性85歳以上であった。一方、罹患率のピークは、肝内胆管がんでは男性75歳以上80歳未満、女性85歳以上、肝外胆管がんでは男女とも85歳以上であった。

肝内胆管がんでは男女とも 1975 年から 1990 年代前半まで増加傾向がみられ 90 年代後半をピークに 2000 年代から緩やかな減少傾向となっていたが (図 1-2)、肝細胞がんは男女とも 1975 年以降増加し 80 年代には微増し、90 年代後半から減少となっていた。肝外胆管がんでは、男性では 1980 年代まで上昇、以後緩やかな上昇の後 90 年代は、ほぼ横ばい、女性も 1980 年代まで上昇がみられたが、以後横ばい～緩やかな減少となった。胆嚢がんでは 1975 年以降上昇し 1980 年代をピークに以後減少傾向となった。肝内胆管がんと肝外胆管がんでは男性は女性よりも各年次において罹患率が高く、胆嚢がんでは女性は男性よりも各年次において罹患率が高かった。大阪府では、肝内、肝外胆管がんとも 1990 年代後半から著明な上昇はみられなかった。

1975 年から 2007 年診断の新発届出患者について、肝細胞がん、肝内胆管がん、胆嚢がん、及び、肝外胆管がんの 25 歳から 45 歳までの全年齢に対する割合をみると、肝細胞がんでは 3.0% (男性 3.4%、女性 1.8%)、肝内胆管がんでは 4.0% (男性 4.1%、3.8%)、胆嚢がんでは 2.3% (男性 2.8%、女性 2.0%)、肝外胆管がんでは 2.3% (男性 2.6%、女性 1.8%) であった。男性を基準にした罹患数の性比は、全年齢では肝細胞がん 0.34、肝内胆管がん 0.72、胆嚢がん 1.80、肝外胆管がん 0.79 であった。25 歳から 45 歳までの若年齢層での性比は、肝細胞がん 0.18、肝内胆管がん 0.66、胆嚢がん 1.32、肝外胆管がん 0.56 であった。

1992 年から 2007 年の市区町村別男女別胆管がん (C22.1+C24.0) SIR は、全

市区町村において男性は有意水準を超えなかったが女性は東淀川区では 1.27 (95%信頼区間 1.02-1.52)、住之江区では 1.37 (95%信頼区間 1.09-1.66) と有意水準を超えた。しかし、1975 年から 1991 年の両区の SIR は有意水準を超えていなかった。印刷工場が存在する中央区では男性 1.11 (95%信頼区間 0.79-1.44)、女性 1.10 (95%信頼区間 0.75-1.44) で有意差はなかった。また、胆管がんを肝内胆管がん、肝外胆管がんに分類したところ中央区の SIR は肝内胆管がんでは男性 0.88 (95%信頼区間 0.36-1.40)、女性 1.32 (95%信頼区間 0.60-2.04) と有意差はなかった。また、肝外胆管がんでも男性 1.22 (95%信頼区間 0.81-1.63)、女性 1.01 (95%信頼区間 0.62-1.40) であり、男女共有意差がなかった。

肝細胞がんは男性では 19 市区町で、女性では 18 市区町村で SIR が有意に高く、その中には肝内胆管がん SIR が高い大阪市西区および大阪市東淀川区が含まれていた。しかし、1975 年から 1991 年の両区における SIR は各々 0.64、1.02 と高くなかった。

大阪府某印刷工場従業者で胆管がんを発症した 25 歳から 45 歳までの市区町村別罹患数は 1975 年から 2007 年の 16 年間において最も多い市区町村で、肝内胆管がん、肝外胆管がん男女併せて 7 人であり、大阪府中央区の罹患数は 2 人 (男性 1 人、女性 1 人) であった。

50 歳未満の肝内、肝外胆管がんの臨床進行度は 50 歳以上 75 歳未満の群と比較し限局の割合が小さいものの遠隔転移の割合は大きかった。胆嚢がんにおいては

25歳以上 50歳未満、50歳以上 75歳未満、75歳以上 100歳未満の群の順に限局の割合が小さく 50歳未満、75歳以上 100歳未満、50歳以上 75歳未満の順の群の順に遠隔の割合が大きくなった。外科治療については、肝内・肝外胆管がん、胆嚢がんとも 50歳未満、50歳以上 75歳未満、75歳以上 100歳未満の群の順に、外科治療の割合が小さくなった。性、年齢を調整したハザード比は、肝内胆管がんでは限局に比べ、臨床進行度が領域で 2.58、遠隔転移で 3.70、外科治療については、「あり」に比べ、「なし」では 2.53、肝外胆管がんでは領域 1.70、遠隔転移 3.10、外科治療なしで 2.23 であり、胆嚢がんの領域 4.19、遠隔転移 7.14、外科治療なし 3.38 であった。

限局における 5 年相対生存率は、25歳以上 50歳未満の肝内胆管がんでは 52.7%、胆嚢がんでは 76.4%、肝外胆管がんでは 26.9%、であった。25歳以上 50歳未満の群を 50歳以上 75歳未満の群と比較すると肝内胆管がん、胆嚢がん、肝外胆管がんの順に年齢群に差のある傾向がみられた。肝内胆管がん、胆嚢がんの 75歳以上 100歳未満の相対生存率は他の群と比較し有意に低かった。しかし、領域及び遠隔転移における各年齢群の差は肝外胆管がんの領域以外にはほとんどなかった。25歳以上 50歳未満の群における中央生存期間は、肝内胆管がんの領域では 8.0 ヶ月、遠隔転移では 6.0 ヶ月、胆嚢がんの領域では 7.9 ヶ月、遠隔転移では 5.6 ヶ月、肝外胆管がんの領域では 16.4 ヶ月、遠隔転移では 6 ヶ月であった。

D. 考察

1. A 社の労働者、特に大阪本社の校正部で高い標準化罹患比および標準化死亡比が示された。雇用期間での差は明らかでなかったが、少なくとも現時点(2013年 3 月)での罹患者および死亡者は、ジクロロメタンおよび 1,2-ジクロロプロパンの使用が終了される 2006 年以前から従事しており、これ以前に何らかの物質の曝露があったと示唆された。

今後、原因物質として考えられるジクロロメタンおよび 1,2-ジクロロプロパンの曝露量を考慮した検討を要する。

2. これらの所見から、比較的太い胆管の多くの部位で慢性胆管傷害から前癌病変や早期癌病変が発生しており、浸潤癌に至る、多発および多段階発癌の機序が推測された。

3. 7 週例のシリアンハムスターに DCM を 63、250、1000 mg/kg/day、DCP を 50、100、400/200 mg/kg/day で 1 週間あるいは 4 週間強制経口投与し、肝臓、膵臓及び胆嚢における細胞増殖活性を検索した。

DCM 群については、投与期間中に死亡は認められず、一般状態においても異常所見は観察されなかった。体重、摂餌量及び摂水量には DCM 群と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。血液学的検査においては、1 週間及び 4 週間投与の DCM 1000 及び 250 mg/kg/day 群で RBC、HGB 及び HCT の有意な高値、DCM 1000 mg/kg/day 群では MCV 及び MCH の有意な高値が認められた。4 週間投与の DCM 1000

mg/kg/day 群においてはこの他 PLT の有意な低値も認められ、いずれの変化も DCM 投与による影響と考えられた。血液生化学的検査においては、4 週間投与の DCM 1000 mg/kg/day 群において ALT の有意な高値及び AST の高値傾向が認められ、肝臓の傷害性の変化が示唆された。肝重量においては絶対重量、相対重量ともに有意な低値を示しており、肝臓への影響が考えられた。器官重量においては、4 週間投与の DCM 1000 mg/kg/day 群において、腎臓の相対重量の有意な高値が認められ、DCM 投与による影響と考えられた。同群で肺の絶対重量の有意な低値が認められたが、相対重量には有意な変化はみられなかった。

DCP の群については最高用量を 400 mg/kg/day で投与を開始したが、投与 2 日目に 6 例の死亡を認め 1 例を瀕死期屠殺したことから、投与 2 日目以降は 200 mg/kg/day の用量で投与した。投与 3 日目にも 2 例の死亡（1 例は瀕死期屠殺）を認め、合計 9 例が死亡したため、同群については全例の投与期間を 1 週間とした。死亡例の剖検時には、腺胃の変色域及び潰瘍、結腸の黒色化、胸水貯留が観察され、DCP 投与による変化と考えられた。DCP 400/200 mg/kg/day 群の生存例については、1 週間の投与期間中、体重及び摂餌量の有意な低値が認められた。血液学的検査においては、HGB 及び HCT の有意な低値、PLT の有意な高値が認められた。器官重量では肺及び腎臓の相対重量の有意な高値が認められたが、低体重に起因する変化と判断した。これらの変化は DCP の毒性に起因すると考えられた。DCP 100 及び 50 mg/kg/day

群においては、投与期間中に死亡は認められず、一般状態についても異常所見は観察されなかった。体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査、肉眼的病理学検査には DCP 投与によると考えられる変化は認められなかった。血液生化学的検査では 4 週間投与の DCP 100 mg/kg/day 群において ALP の有意な低値が認められたが、毒性学的意義は乏しいと考えられた。器官重量では 4 週間投与の DCP 100 mg/kg/day 群で腎臓の相対重量の有意な高値が認められ、いずれも DCP 投与による影響と考えられた。

BrdU 陽性率は 1 週間及び 4 週間投与のいずれも対照群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。BrdU 陽性率においては、1 週間投与の DCP 400/200 mg/kg/day 群において胆嚢上皮細胞での有意な低値が認められたが、毒性学的意義の乏しい変化と判断した。

4. 危険職種の就業経験に基づき印刷業と胆管がん死亡をみると、出版・印刷工業での従事経験がある者における胆管がん死亡は 3 名であった。年齢調整死亡率は経験がない者に比べ、経験がある者の方が高かった。死亡リスクは経験がない者に比べ経験がある者では 1.20 と高かったが、有意な差は認められなかった。また、男女別にみると、男性では出版・印刷工業での従事経験がある者の方がリスクが低い結果となった。危険職種の従事経験がない者と比べても同様の結果となった。この質問項目は、危険職種での従事経験を問うものであるため、従事期間については明らかではない。また、死亡リスクについても有意な差が認め

られないことから、出版・印刷工業での従事経験が胆管がん死亡に影響を及ぼしていると結論付けることはできない。しかし、出版・印刷工業での従事経験がある者で明らかに年齢調整死亡率が高いことから、今後の更なる検討が必要であることが示唆された。

最も長く従事した職業経験に基づき印刷業と胆管がん死亡を検討したところ、三府県コホート全体の印刷業従事者は593名と非常に少なく、胆管がんにより死亡した者は認められなかった。

5. 全国の罹患率および死亡率は、概ね高齢であるほど高くなる傾向がある。経年変化をみると、C22.1 肝内胆管がんはわずかな増加傾向にあり、C23 胆嚢がん、C24 胆道がん、C24.0 肝外胆管がんは減少傾向にあった。30-49歳においても罹患率の増加はみられなかった。

本研究で算出した全国の罹患率および死亡率は、印刷労働者にみられる胆管がんの発症を疫学的に検討するうえで有用であると考えられる。

6. 塩素系溶剤は、この疾患最大のリスク因子の可能性が大きい。国立医薬品食品衛生研究所の西川秋佳教授の研究室は、関与が疑われるジクロロメタンおよび1,2-ジクロロプロパンをハムスターに経口投与し、胆管上皮の細胞増殖活性を経時的に観察している。他施設において化学物質曝露のないヒト胆管癌のマイクロRNA(miR)解析が行なわれ、癌部で過剰発現しているもの2種(miR-21、miR-223)、非癌部で過剰発現しているもの7種が報告されている。大阪市立大学

肝胆膵病態内科学では、同研究室と共同でジクロロメタンおよび1,2-ジクロロプロパンを投与されたハムスター胆管上皮の細胞増殖活性の際におこる遺伝子変化を明らかにし、胆管癌発症に關与する遺伝子(miR)の特定を計画している。

7. 労災病院DB中の職業歴不明を含めた全胆管がん患者7,717人の年齢階級分布が、1983年から2007年の「胆嚢・胆管がん」の地域がん登録全国推計値の年齢階級分布と大きな差は認めなかったことより、特に50歳未満の胆管がん患者が労災病院により密に集積しているということはないと推測された。

胆管がん患者は年次が進むにつれて増加しているが、50歳未満の患者の比率はむしろ減少している。労災病院の入院患者の年齢構成が、我が国の平均的な年齢構成と類似しているという仮定のもとでの推論であるが、胆管がん入院患者の総数の増加は高齢患者の増加を反映しており、相対的に50歳未満の患者比率が低下していると考えられた。

さらに、50歳未満の胆管がんの職種別年齢構成では、印刷職や製造職における50歳未満の比率が全職種と比較して高いとは言えず、PTRTから推測して1,2-ジクロロプロパンおよびジクロロメタンを使用してきた職業と推測される印刷職や製造職に特徴的な集積は認められなかった。

8. がんの死亡率は人口動態統計で全数把握されるが、罹患を把握するがん登録は必ずしも全数カバーしているわけではない。人口動態統計では5年毎に死亡届

提出時に職業・産業の記載も求め、特殊報告として職業・産業別統計を出しているが、がんの場合は死亡時には無職になっていることが多く、厳密な職業との関連を評価することは困難である。

今回用いたレセプトデータは、受療すなわち有病率を把握することができる。全国健康保険協会は健康保険組合や共済組合に加入しない中小企業を全数網羅している。レセプトには事業所の業態や職種は記載されていないが、協会の被保険者台帳とリンケージすることで業態別の比較を行うことができた(国は国保や健康保険組合も網羅するレセプトデータベースを保有しているが、個人情報に匿名化されており、またこのようなリンケージは認めていないため、本研究のような手法は行えない)。

その結果、印刷業事業所に従事する男性本人について全業態から算出される期待値よりやや高い受療率が観察された。30～49歳の肝内胆管がんの受療患者数は10人で全業態の年齢補正した受療率の1.78倍という結果であった。しかし、標本数の少なさから、有意(95%信頼区間が1をまたがない)といえるものはなかった。

本結果の解釈にあたってはいくつかの限界に留意する必要がある。

第一は、本研究は事業所の業態区分で比較したものであって個人の業務による分析ではない、ことである。印刷業という業態の事業所に従事しているからといって必ずしも有害作業に従事しているわけではなく事務職も多数いる。それゆえ、業務による分析ではない。任意継続被保険者についても、退職後に別事業所に雇

用されたり、国保に移ったりした者も相当いると考えられるが、それらの被保険者は追跡できなかつた等である。

第二は、レセプト傷病名によるという方法論上の限界である。レセプトは医療費の請求書であって診断書ではなく、その傷病名の信頼性には限界がある。疑い病名は除外したが、確定された病名ではなく、実は他傷病で治療中なのに、特定の検査や投薬を正当化させるためのいわゆる保険病名の可能性もある(だとすると今回えられた患者数も過大評価の可能性はある)。理想的には、レセプトに含まれる薬剤や診療行為といった情報と組み合わせることによって傷病をよりの確に把握できる。たとえば胆管がんにか用いられない抗がん剤や手術があれば、電子レセプトにはそれらも全て記載されるため、傷病名だけよりも精度の高い把握ができる。今回はそのような妥当な指標がなかったため傷病名のみによる把握となった。

以上の限界をふまえつつ、本研究の方法論上の意義を列挙する。

- 1) あらゆる受療を網羅するレセプトデータは胆管がんのような稀な疾患であっても全数把握できる。これは自発報告、アンケート調査、医療機関に対する調査とは異なる利点である。
- 2) 事業所の業態等の情報とリンケージすることによって業態と特定疾患の受療との関連を評価することができる。これは被保険者の個人情報に保有する保険者の利点である。

9. 化学物質の発がん性に関する文献レビューを行った結果から判断すれば、ジクロロメタンに関してはヒトの発がんに一定の影響を及ぼす可能性が示唆された。しかし1、2-ジクロロプロパンに関しては不明な点が多くその可能性を判定することは困難と思われた。また今回の事例で労働者が曝露した有機溶剤濃度や期間は一定しない。

10. 大阪府印刷某工場従業者に多発した胆管がんは25歳から45歳で発症していたが、大阪府における同年齢層の罹患割合は、肝内胆管がん、肝外胆管がんとも、肝細胞がんと同様5%未満であった。なお、同年齢層の肝細胞がん罹患数に対する肝内胆管がん罹患数の比は0.07、肝外胆管がん罹患数の比は0.08で、他の年齢層と比べ特に高いという傾向はなかった。

印刷工場の家屋が移転した1991年以降、大阪府の胆管がん罹患率の年次推移において25歳以上の各年齢層で明瞭な上昇は無く、また、某印刷工場従事者で発症した年齢層25歳から45歳における1992年から2007年の府内市区町村別胆管がん罹患数は最も多い市、区(西成区、豊中市、枚方市、茨木市)で肝内胆管がん、肝外胆管がん合わせて男女計7人であり工場従業者での発症数と比較しはるかに少なかった。大阪府各市区町村単位での胆管がんのSIRは、肝内および肝外胆管がんの罹患数が少なく、より数値の安定化をはかるため、肝内胆管がんと肝外胆管がんをあわせて男女別SIRを算出したところ男女共有意に高い市町村はなかった。さらに、某印刷工場の事業所

がある大阪市中央区において肝内胆管がん、肝外胆管がん各々のSIRも男女共高くなかった。以上より、大阪府内において某印刷工場に関連した25歳から45歳で高頻度に発症した胆管がんの発症と類似した曝露が成立したような状況は確認されないと判断した。

府内市区町村の罹患率に影響をおよぼすには環境中に曝露物質が広範囲に存在し、多人数が曝露する必要がある、今回のように狭い作業環境内で起きた職域の事例については、今回の行政区画での分析には限界がある。今後、地理情報システムを活用し、さらに細かい区域での地域集積の有無を分析する必要がある。

肝内胆管がん、胆嚢がん及び肝外胆管がんのASRは1975年以降上昇し、胆嚢がん、肝外胆管がんでは1980年代に、肝内胆管がんでは1990年代から2000年代にかけて、それぞれピークを迎え、以降緩やかな減少～横ばい傾向がみられるようになった。1975年から1990年代後半までのASR上昇については胆管がんにおける診断精度向上によるものやICD-10導入、リスク要因による増加などが考えられる。胆管がんの診断についてはERCP(Endoscopic retrograde cholangiopancreatography)を先駆として1990年代に入りMRCP(Magnetic resonance cholangiopancreatography)が3D-MRとして報告されて以降、胆管描出率が90%以上となったことやMDCTによる立体描出により肝内胆管がんの区域枝に発症する腫瘍をとらえることが容易になったと考えられる。肝内胆管がんの増加については1973年から1997年にかけて米国でもみられたと報告

されているが、最近、メタボリックシンドロームがリスクファクターの1つであるという報告もみられるようになった。

年齢階級別にみた胆管がん罹患率のピークは肝内、肝外胆管がんとも75歳以上であった。特に、男性の肝内胆管がんを除けば、罹患率は85歳以上まで上昇し続けており、人口の高齢化とともに胆管がんの罹患数は今後も増加すると推測される。

肝内胆管がんのリスクファクターとしてウイルス性肝炎の可能性があると報告されていることや、我が国の第18回全国原発性肝がん追跡調査報告で肝内胆管がんの既往歴としてB型肝炎は6.3%、C型肝炎は18.8%、肝硬変は9.4%という報告があること、近畿地方で肝炎ウイルスキャリアの集積がみられ、かつ、1930年代以前の生年世代は肝炎ウイルスキャリアが多いという報告があるため、肝細胞がんと肝内胆管がんのSIRの異同についても検討したが、1975年から1991年および1992年から2007年2機関連続で両者のSIRが有意に高い市区町村はなく、肝細胞がんで観察される1930年代前半世代の罹患率のピークは肝内胆管がんではみられなかった。

大阪府印刷工場内で発症した若年発症の胆管がんは少なく、年齢階級別の肝内胆管がん、肝外胆管がん単独の5年相対生存率に関する報告は今まで我が国にない。今回の比例ハザードモデルによる解析結果から生命予後良好因子は臨床進行度が限局と外科治療ありと判明したが、25歳以上50歳未満の群は、50歳以上75歳未満の群と比較し、限局割合が低いものの遠隔転移割合が高いという特徴が

みられ、外科治療施行割合が他の群と比較し高かった。肝内胆管がんは手術可能例では予後が良いという報告があるが、50歳未満の群では加齢による肝機能低下や術後合併症によるリスクが少なく全身状態が良いため拡大手術が可能で治癒切除率も高いと考えられる。一方、遠隔転移の場合は、50歳未満の群であっても他の群同様、5年生存率は極めて低く、中央生存期間が年齢群に関係なく6ヶ月程度となっていた。50歳未満の悪性腫瘍の場合は、手術適応がなくとも加齢による肝・腎機能障害や合併症による機能低下が少なく積極的な治療に耐えうる期間が長いと考えられるが、肝内、肝外胆管がんの遠隔転移では年齢に関係なくがんによる予後は不良であることが判明した。

E. 結論

1. A社の元従業員および現従業員における胆管がんの標準化罹患比および標準化死亡比を算出した。大阪本社の校正部で高い罹患率および死亡率が示され、2006年以前に何らかの物質の曝露があった可能性が示唆された。

2. 比較的若年の印刷労働者において化学物質の曝露により発生したと考えられる胆管癌の発症を高率に認めた。また、その胆管癌の特徴的な臨床的、病理学的な所見として、多発および多段階発癌であると推測された。

3. シリアンハムスターにDCM及びDCPを1週間あるいは4週間投与し、BrdU陽性率を指標として細胞増殖活性を検索した結果、本試験条件下において

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。

4. 職業についての情報を含む 10 万人のコホートデータを用いて、印刷業と胆管がん死亡について疫学的に検討した。出版・印刷工業従事経験者の胆管がん死亡リスクに有意な差は認められなかったが、年齢調整死亡率は経験のない者に比べて明らかに高い傾向にあった。最も長く従事した職業が印刷系の職業であった者（593 名）において、胆管がんによる死亡はみられなかった。

5. 本研究は肝内胆管がん、胆嚢がん、胆道がん、肝外胆管がんの罹患率および死亡率を算出した。肝内胆管がんはわずかな増加傾向であるが、その他の部位では減少傾向がみられた。若年での罹患率の増加もみられなかった。

6. 当院は胆管癌特別外来を開設し、塩素系溶剤曝露例の胆管癌発症例を経験した。同外来の課題は発症予防および早期発見である。また、我々は塩素系溶剤に曝露させたハムスターモデルを用い、胆管増生に関わる遺伝子を特定したいと考えている。

7. 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集積された労災病院の入院患者病職歴データベースを活用して、若年性胆管がんと印刷業や製造業など職業歴との関連を追求したが、明らかな関連性は認めなかった。

今回の分析においては、上記有機溶剤に曝露された可能性のある、印刷業を含む製造業をすべて抽出したが、曝露期間については考慮していない。今後の課題としてはデータベースにある就業期間を曝露期間と置き換えて、曝露期間との関連も含めて検討する余地があると考え。また、労災病院入院患者の中で曝露群と非曝露群に分けてケース・コントロール研究を行うことも検討している。さらに、印刷業を含む製造業の若年発症胆管がん患者で診療録が残っている患者において、共通する臨床経過や病理所見の有無を検討する予定である。

8. 結論として、熊谷らが報告した事業所でみられたような胆管がんの多発が全国的に同種の事業所で発生している、という説には否定的であった。ただ、胆管がんの頻度そのものが低いため 3500 万人の被保険者を 3 年間にわたって観察しても、統計的に有意な結論を引き出すことは困難である。

9. ジクロロメタンおよび 1、2-ジクロロプロパンの影響と胆管がんの関係を一律に論じることは現時点では困難と考えられた。

10. 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は早期には発見されにくい、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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究成果

2.学会発表；

久保 正二：印刷会社での胆管癌発症. 第 48 回日本胆道学会学術集会（東京都新宿区 2012 年 9 月 21 日）

久保 正二：職業性胆管がんの現状 印刷労働者にみられた胆管癌症例の臨床的検討. 日本職業・災害医学会会誌. 60(臨増):別 68(2012.11) 第 60 回日本職業・災害医学界学術大会（大阪市 平成 24 年 12 月 2 日）

圓藤吟史：職業性胆管がんの現状 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. 日本職業・災害医学会会誌. 60(臨増):別 69;2012.11) 第 60 回日本職業・災害医学界学術大会（大阪市 平成 24 年 12 月 2 日）

祖父江友孝，歌田真依，大野ゆう子，圓藤吟史：肝内および肝外胆管がんの死亡・罹患率の年次推移. 第 83 回日本衛生学会（金沢市 2013 年 3 月 24-26 日）

圓藤 吟史：産業疫学研究会 印刷労働者にみられる胆管癌発症の疫学的解明と倫理. 第 86 回日本産業衛生学会（松山市 2013 年 5 月 16 日）

圓藤 吟史：シンポジウム 9 胆管がん

—新しい職業がんの発見 印刷労働者にみられる胆管癌発症の包括的解明と予防対策. 第 86 回日本産業衛生学会（松山市 2013 年 5 月 16 日）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)
分担研究報告書

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

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)

研究要旨

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、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)。本研究では、胆管がんの発症状況を疫学的に検討することを目的とした。

A社の社員名簿を用いて、元従業員および現従業員の男女326人を対象に、所属支社(大阪・それ以外)、所属部門(校正・それ以外)、雇用期間別に胆管がんの標準化罹患比および標準化死亡比を算出した。期待罹患数および期待死亡数の算出には先行研究で求めた全国罹患率推計値および死亡率を用いた。

A社の全支社、全部門を対象とした場合、男性の標準化罹患比は358.8(95%CI: 209.0-574.4)で、大阪本社のみを対象とした場合673.1(392.1-1077.6)、さらに大阪本社の校正部のみを対象とした場合1242.1(723.6-1988.7)と大きくなった。標準化死亡比も同様に、それぞれ192.5(77.4-396.7)、366.1(147.4-755.1)、644.1(258.2-1323.1)と大きくなった。雇用期間による差は明らかでなかった。

以上のことから、A社の労働者、特に大阪本社の校正部で高い胆管がん罹患率および死亡率が示された。

A. 研究目的

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)。

本研究では、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。

B. 研究方法

データソース

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(10人)、入社年月日と退職年月日のいずれかが不明な者(16人)、入社年月日が2012年9月以降の者(2人)、それぞれ重複ありの計22人を除

外した。

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)と肝外胆管がん(C24.0)を対象とした。

観察集団および期間の設定

A 社は大阪本社と東京・名古屋の 2 つの支社から成り、校正作業が大阪本社では地下 1 階、支社では 1 階で行われるなど、労働環境が異なる。また胆管がん発症の原因物質と推察されるジクロロメタンおよび 1,2-ジクロロプロパンの高濃度の曝露は、校正部に所属する者にのみ起こったと考えられ、それ以外の部門とは区別してリスクを評価する必要がある。さらにジクロロメタンが使用されていたのは 1996 年 3 月まで、1,2-ジクロロプロパンが使用されていたのは 2006 年 10 月までである。そこで、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

なお、労働災害認定との整合性をとるため、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、新工場に移転した 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

った罹患例を除外した場合も検討した。

統計解析

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。

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に従い、大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

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。したがって、下記はすべて男性の結果について述べる。

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。

D. 考察

A社の労働者、特に大阪本社の校正部で高い標準化罹患比および標準化死亡比が示された。雇用期間での差は明らかでなかったが、少なくとも現時点(2013年3月)での罹患者および死亡者は、ジクロロメタンおよび1,2-ジクロロプロパンの使用が終了される2006年以前から従事しており、これ以前に何らかの物質の曝露があったと示唆された。

今後、原因物質として考えられるジクロロメタンおよび1,2-ジクロロプロパンの曝露量を考慮した検討を要する。

E. 結論

本研究はA社の元従業員および現従業員における胆管がんの標準化罹患比および標準化死亡比を算出した。大阪本社の校正部で高い罹患率および死亡率が示され、2006年以前に何らかの物質の曝露があった可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表. 印刷労働者における SIR と SMR

	男性	女性	合計
①全社(大阪・その他)・全部門(校正・その他)・全期間			
対象数	221	83	304
罹患			
実測値	17	0	17
期待値	0.0474	0.0045	0.0519
SIR (95%CI)	358.8 (209.0-574.4)	-	327.6 (209.0-574.4)
死亡			
実測値	7	0	7
期待値	0.0364	0.0038	0.0402
SMR (95%CI)	192.5 (77.4-396.7)	-	174.2014 (70.0-358.8)
②大阪のみ・全部門(校正・その他)・全期間			
対象数	133	62	195
罹患			
実測値	17	0	17
期待値	0.0253	0.0019	0.0271
SIR (95%CI)	673.1 (392.1-1077.6)	-	626.9 (365.2-1003.7)
死亡			
実測値	7	0	7
期待値	0.0191	0.0017	0.0208
SMR (95%CI)	366.1 (147.4-755.1)	-	336.8273 (135.3-693.4)
③大阪のみ・校正部のみ・全期間			
対象数	80	21	101
罹患			
実測値	17	0	17
期待値	0.0137	0.0002	0.0139
SIR (95%CI)	1242.1 (723.6-1988.7)	-	1226.3 (714.4-1963.4)
死亡			
実測値	7	0	7
期待値	0.0109	0.0002	0.0110
SMR (95%CI)	644.1 (258.2-1323.1)	-	633.8893 (255.9-1311.1)
④大阪のみ・校正部のみ・2006年10月以前に入社			
対象数	72	18	90
罹患			
実測値	17	0	17
期待値	0.0137	0.0002	0.0139
SIR (95%CI)	1242.1 (723.6-1988.7)	-	1226.3 (714.4-1963.4)
死亡			
実測値	7	0	7
期待値	0.0108	0.0002	0.0110
SMR (95%CI)	646.5 (259.9-1331.9)	-	636.5 (255.9-1311.1)
⑤大阪のみ・校正部のみ・1996年3月から2006年10月に入社			
対象数	41	17	58
罹患			
実測値	6	0	6
期待値	0.0048	0.0001	0.0050
SIR (95%CI)	1240.0 (455.0-2698.9)	-	1206.5 (442.7-2626.0)
死亡			
実測値	1	0	1
期待値	0.0040	0.0001	0.0041
SMR (95%CI)	252.5 (6.4-1406.6)	-	245.0 (6.2-1359.0)

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)
分担研究報告書

2. Outbreak of Cholangiocarcinoma among Printing Company Employees in Japan

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 Shogo (石切生喜病院外科)
豊川秀吉 (関西医科大学消化器外科)

研究要旨

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 17名に発生した胆管癌症例について臨床的および病理学的に特徴的について検討を行う。

今回の症例で、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ており、特徴的な臨床的、病理学的な所見が認められた。

A. 研究目的

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

理的な特徴について明らかにする。

B. 研究方法

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。

C. 研究結果

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。

D. 考察

これらの所見から、比較的太い胆管の多くの部位で慢性胆管傷害から前癌病変や早期癌病変が発生しており、浸潤癌に至る、多発および多段階発癌の機序が推測された。

E. 結論

比較的若年の印刷労働者において化学物質の曝露により発生したと考えられる胆管癌の発症を高率に認めた。また、その胆管癌の特徴的な臨床的、病理学的な所見として、多発および多段階発癌であると推測された。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

「印刷会社での胆管癌発症」第 48 回日本胆道学会学術集会（東京新宿区 平成 24 年 9 月 21 日）

「職業性胆管がんの現状」第 60 回日本職業・災害医学界学術大会（大阪市 平成 24 年 12 月 2 日）

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

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 (株式会社 DIMS 医科学研究所)

古川 文夫 (株式会社 DIMS 医科学研究所)

研究要旨

7 週齢のシリアンハムスターに dichloromethane (DCM) 及び 1,2-dichloropropane (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。コーン油を媒体とし、DCM は 63、250 及び 1000 mg/kg/day、DCP は 50 及び 100、400/200 mg/kg/day (投与 1 日目のみ 400 mg/kg/day、その後は 200 mg/kg/day) の用量で 1 週間あるいは 4 週間投与した。DCM 群については、投与期間中に死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量及び摂水量には異常を認めなかった。BrdU 陽性率は 1 週間及び 4 週間投与のいずれも対照群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。DCP 400/200 mg/kg/day 群は、400 mg/kg/day を 1 回投与で 7 例が死亡あるいは瀕死状態のため、投与 2 日目以降は 200 mg/kg/day を投与し、生存例 11 例を 1 週間で屠殺した。DCP 400/200 mg/kg/day 群の生存例については、体重及び摂餌量の有意な低値が認められた。DCP 100 及び 50 mg/kg/day 群では死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査及び肉眼的病理学検査には毒性学的意義のある変化は認められなかった。BrdU 陽性率においては、1 週間投与の DCP 400/200 mg/kg/day 群において胆嚢上皮細胞の有意な低値、1 週間投与の DCP 100 mg/kg/day 群で胆膵共通管と主膵管上皮細胞の有意な高値が認められたが、毒性学的意義に乏しい変化と判断した。以上の結果から、シリアンハムスターに DCM 及び DCP を 1 週間あるいは 4 週間投与し、BrdU 陽性率を指標として細胞増殖活性を検索した結果、本試験条件下において肝臓、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。

キーワード： 胆管がん、dichloromethane、1,2-dichloropropane、細胞増殖活性、ハムスター

A. 研究目的

印刷事業所の従事者において、比較的若年者の胆管がんが多発しており、当該

事業所の曝露状況等から、dichloromethane (DCM) 及び 1,2-dichloropropane (DCP) が原因物質