

として疑われている。DCM についてはラット及びマウスを用いた 2 年間の吸入曝露によるがん原性試験が実施されており、ラットでは乳腺及び皮下の良性腫瘍、マウスでは細気管支肺胞及び肝細胞の良性・悪性腫瘍の発生増加が観察されている。一方、DCP については、ラット及びマウスを用いた 2 年間の吸入または経口曝露によるがん原性試験が実施されており、吸入曝露ではラット鼻腔の良性腫瘍、マウス細気管支肺胞の良性・悪性腫瘍の発生増加、経口曝露ではマウス肝細胞の良性・悪性腫瘍の発生増加が観察されている。しかし、胆管上皮由来の腫瘍発生は確認されていない。

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、膵管及び胆管における発がん修飾要因の検索モデルとして頻用されている。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。

B. 研究方法

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。

被験物質の調製方法は、電子天秤 L2200S 型（ザルトリウス㈱）を用いて必要量の被験物質をビーカーに秤量し、コーン油を加えて混和し、共洗いしながらメスフラスコに移しメスアップした。投与液の調製頻度は週 1 回以上とし、投与に使用するまで検体調製室内冷蔵庫（許容範囲 2～10℃）に保存した。投与液の濃度分析は実施しなかった。投与はディスポーザブル注射筒及びラット用ディスポーザブル経口ゾンデ（長さ 75 mm、直径 1.18 mm、先玉 2.0 mm、有限会社フチガミ器械）を用いて、5 mL/kg の容量で強制経口投与した。投与用量は直近の体重に基づいて個体別に算出した。被験物質の投与期間は 1 週間投与の場合は 8 日間、4 週間投与の場合は 29 日間とした。

観察及び測定項目は以下のとおりである。実験開始後、1 日 1 回（投与後）、すべての動物について一般行動、中毒症状、生死などについて観察し、個体別に記録した。また午後の観察時には動物の生死の確認を行った。実験開始時（第 1 日）、第 4 日、第 8 日及びその後、毎週 1 回、全動物について電子天秤 LA4200 型（ザルトリウス㈱）を用いて個体別に体重を測定した。また、計画屠殺時に各動物の 1 晩（約 16 時間）絶食後の体重（剖検日体重）を測定した。実験開始後、毎週 1 回、2 日間の摂餌量及び飲水量を電子天秤 LA4200 型（ザルトリウス㈱）によりケージ単位で測定し、1 匹当りの 1 日平均摂取量を算出した。全生存動物につい

て解剖前日の夕方より一晩、絶飲食条件下で代謝ケージにて蓄尿し、 -20°C 以下で凍結保存した。被験物質投与期間終了時の全生存動物について一晩絶食させ、イソフルラン吸入麻酔下で腹部大動脈から採血し、採取した血液の一部を抗凝固剤 (EDTA-2K) 入りの試験管に移し、多項目自動血球分析装置 XT-2000i (シスメックス株) を用いて、赤血球数 (RBC)、血色素量 (HGB)、ヘマトクリット値 (HCT)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、白血球数 (WBC)、白血球型別百分率 (リンパ球: LYMPH、好中球: NEUT、単球: MONO、好酸球: EO、好塩基球: BASO) を測定した。また、日立 7070 形自動分析装置を用いて、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP)、総ビリルビン (T-BIL)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE) を測定した。全生存動物について、全身の諸器官・組織の肉眼的病理学検査を実施し、肝臓 (胆嚢を含む)、膵臓、脾臓、腎臓及び肺を摘出し、10%緩衝ホルマリン液にて固定した。肝臓、腎臓及び肺の重量を測定し、剖検日体重を用いて器官重量体重比を算出した。全生存動物の肝臓、胆嚢及び膵臓について常法に従いパラフィン包埋、薄切した後、HE 染色標本を作製し、bromodeoxyuridine (BrdU) の検索の補助に使用した。その他に肝臓の未染色標本 10 枚を非連続切片で作製した。死亡又は瀕死期動物につい

ては、肝臓 (胆嚢を含む)、腎臓、膵臓、肺及び肉眼的異常部位を摘出し 10%緩衝ホルマリン液にて固定・保存し、病理組織標本を作製した。

細胞増殖活性を検索するため、BrdU (Sigma-Aldrich Chemical Co., St.Louis, MO, USA) を電子天秤 CPA124S 型 (ザルトリウス株) で秤量し、生理食塩液 (株大塚製薬工場) を約 40°C に加温して溶解させ、 10 mg/mL の BrdU 投与液を調製した。剖検 1 時間前に全生存動物について 10 mL/kg の投与容量で 1 回腹腔内投与した。En Vision 法で BrdU の免疫組織染色を行った。肝内胆管上皮細胞、胆嚢上皮細胞、胆膵共通管と主膵管の上皮細胞、肝細胞の 1000 個中の BrdU 陽性細胞数を計測し、BrdU 陽性率 (%) を算出した。

統計処理は、一般状態を除く各検査項目について第 1 群を対照として第 2~4 群間、第 5~7 群間との統計学的有意差検定を、それぞれ有意水準 5% ($P<0.05$) 又は 1% ($P<0.01$) のレベルで判定した。体重、摂餌量、摂水量、器官重量及び BrdU 陽性率の平均値の有意差検定は、5%有意水準で Bartlett 法による等分散検定を行った。等分散の場合は、パラメトリックの Dunnett 法による両側検定を行い、不等分散の場合は、ノンパラメトリックの Steel 法による両側検定を行った。肉眼的病理学検査の発生頻度については Fisher の直接確率検定 (片側) を行い、程度のある病変については Wilcoxon 検定 (片側) を行った。

C. 研究結果

各群の生存動物数を TABLE 1 に、一

般状態を TABLE 2 に要約した。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。各群の平均体重の推移を FIGURE 1 に図示し、平均体重及び標準偏差を TABLE 3 に示した。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。

各群の摂餌量を TABLE 4 に示した。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。各群の摂水量を TABLE 5 に示した。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結果を TABLE 6 に示した。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結果を TABLE 7 に示した。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を TABLE 8 に示した。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）の平均値及び標準偏差をそれぞれ TABLE 9, 10 に示した。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 陽性率を TABLE 11 に示した。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。

D. 考察

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 に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。

E. 結論

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、脾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。

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

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

4. 印刷業と胆管がん死亡
—三府県コホートをを用いて—

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）

研究要旨

印刷会社従業員における胆管がん発症が高頻度で報告されており、印刷業の胆管がんへの影響が疑われている。しかし、これまで印刷業と胆管がんについて疫学的に検討されたものは少ない。そこで本研究ではその糸口として、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、印刷業と胆管がん死亡について検討した。

就業経験の情報に基づき、出版・印刷工業従事経験がある者となない者、さらに危険職種での就業経験がない者について、胆管がんの死亡率と死亡リスクを算出した。死亡リスクは、ポワソン回帰モデルにて年齢と地域を調整したものを算出した。さらに最も長く従事した職業の情報に基づく印刷業従事者の胆管がん死亡についても検討した。

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。最も長く従事した職業が印刷系の職業であった者においては、胆管がんによる死亡はみられなかった。

A. 研究目的

大阪府のオフセット校正印刷会社の元従業員から 5 例の胆管がんが発生しているとの報告があり、その後の調査でさらに数例の事例が明らかになった。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¹、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。

B. 研究方法

コホートデータ

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。これは、大気汚染と肺がんとの関係を明らかにするために計画された、前向きコホート研究である。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。

対象者

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。

職業項目

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、②最も長く就いた職業である。

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り、資料 1 に示す形式である。

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。

統計解析

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

C. 研究結果

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い者についての胆管がん死亡の結果を表1に示す。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。

表2に、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を示す。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、表1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。

D. 考察

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。

E. 結論

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。

文献

- 1) 英知尾島. 肝内胆管癌の疫学と危険因子. 肝・胆・膵. 2008;57(1):9-17.

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

資料 1. 働いたことがある職業の質問形式

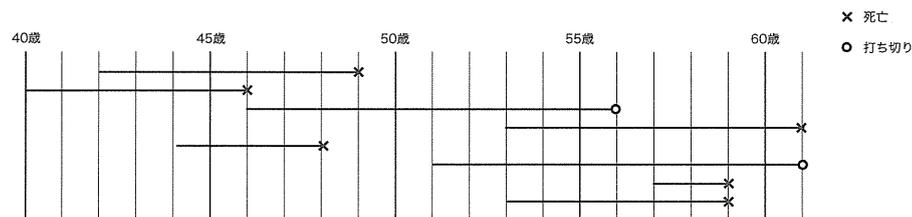
これまでに次のような職場などで働いたことがありますか。
あてはまる番号を全て○で囲んでください。(いくつでも)

1. 病院・診療所
2. 美容院・理髪店
3. 紡績・綿布・タオル工場
4. 出版・印刷工場
- ・
- ・
- ・
31. 上記(1~30)の職場で働いたことがない

資料 2. 到達年齢 (attained age) に基づく人年計算

下表のような観察結果が得られた場合、下図のように人年を計算する。

追跡開始年齢	追跡終了年齢	状態
42	49	死亡
40	46	死亡
46	56	生存
53	61	死亡
44	48	死亡
51	61	生存
57	59	死亡
53	59	死亡



	40歳以上45歳未満	45歳以上50歳未満	50歳以上55歳未満	55歳以上60歳未満	60歳以上
人年	9	12	13	17	2
死亡数	0	3	0	2	1
死亡率	0/9	3/12	0/13	1/17	1/2

表 1. 出版・印刷工業での従事経験別にみた胆管がん死亡

	出版・印刷工業従事経験					
	総数	あり		総数	なし	
		男性	女性		男性	女性
対象数	1,678	1,054	624	98,932	45,367	53,565
人年	13,963	8,726	5,238	835,258	375,483	459,775
胆管がん死亡数	3	1	2	185	89	96
胆管がん死亡者の年齢*						
ベースライン時	70±19.9	82	64±24.0	65.3±10.7	64.2±10.8	66.3±10.5
死亡時	75.2±21.3	86	69.5±26.8	72.3±10.2	71.4±10.1	73.1±10.3
死亡率(/100,000人年)						
粗死亡率	21.5	11.5	38.2	22.1	23.7	20.9
年齢調整死亡率	35.4	23.4	54.5	17.4	19.7	15.6
RR(95%CI)	1.20(0.38-3.78)	0.51(0.07-3.64)	2.93(0.71-12.03)	reference	reference	reference

RR: Relative risk. ポアソン回帰モデルにて年齢と地域を調節して算出。

*: 平均±標準偏差

表 2. 出版・印刷工業従事経験ありと危険職種の従事経験なしにおける胆管がん死亡
(宮城県居住者は除く)

	出版・印刷工業従事経験あり			危険職種の従事経験なし		
	総数	男性	女性	総数	男性	女性
対象数	1,292	814	478	19,288	5,633	13,655
人年	10,814	6,780	4,035	162,841	46,119	116,723
胆管がん死亡数	3	1	2	47	15	32
胆管がん死亡者の年齢*						
ベースライン時	70±19.9	82	64±24.0	66.6±9.9	63.7±9.6	67.9±9.9
死亡時	75.2±21.3	86	69.5±26.8	73.9±9.7	71.4±9.1	75.0±9.9
死亡率(/100,000人年)						
粗死亡率	27.7	14.8	49.6	28.9	32.5	27.4
年齢調整死亡率	45.5	34.5	62.2	20.5	29.1	18.0
RR(95%CI)	1.52(0.46-4.99)	0.53(0.07-4.14)	3.72(0.85-16.34)	reference	reference	reference

RR: Relative risk. ポアソン回帰モデルにて年齢と地域を調節して算出。

*: 平均±標準偏差

表 3. 出版・印刷工業従事経験者における胆管がん死亡の詳細

性別	年齢		居住地域	ICD-9
	ベースライン時	死亡時		
女性	47	50	愛知	156.1(肝外胆管)
女性	81	88	愛知	156.9(胆道、部位不明)
男性	82	86	大阪	156.1(肝外胆管)

表 4. 最も長く従事した職業でみた印刷系職業従事者の胆管がん死亡

	宮城			愛知			大阪		
	総数	男性	女性	総数	男性	女性	総数	男性	女性
対象数	31,345	13,992	17,353	33,510	15,736	17,774	35,755	16,693	19,062
印刷系職業従事者数	64	51	13	378	232	146	151	108	43
胆管がん死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の死亡数	5	4	1	62	46	16	29	21	8

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

5. 胆管がんの罹患と死亡の年次推移

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）

研究要旨

印刷労働者における高頻度の胆管がんの発症例が報告され、印刷労働と胆管がん発症の疫学的検討が喫緊の課題となっている。そこで比較の基準となる罹患率および死亡率を提示するために、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ことを目的とした。

全国の罹患率は長期的なモニタリングに適切である宮城、山形、福井、長崎の4県の地域がん登録を用いて、全国がん罹患モニタリング集計と同様の方法で1985年から2007年を対象として推計した。全国の死亡率は1985年から2011年の人口動態統計を用いて算出した。年齢調整率の経年変化はJoinpoint regression解析で判断した。

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、胆嚢がん、胆道がん、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。

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。

A. 研究目的

近年、大阪府のオフセット校正印刷会社（A社）の元従業員から5例の胆管がん罹患の報告があり、その後の調査でさらに数例の事例が明らかになった。全国の男性の胆嚢・胆管がん年齢調整罹患率（人口10万対）が10未満¹であるのに比べ、A社の従業員数（約120名）および元従業員数（約1000名）に対してこの罹患率は非常に高頻度である。また全国的には80歳以上での罹患率が高いのに対し、A社の事例では若年での罹患も

みられ、印刷労働と胆管がん罹患の関連が考えられる。

したがって本研究では、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。

B. 研究方法

データソース

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²。

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。

統計解析

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⁵。

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。

C. 研究結果

罹患率

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った。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。

死亡率

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。

D. 考察

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。

E. 結論

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。

文献

- 1) がんの統計 2012 [homepage on the Internet]. 財団法人がん研究振興財団 [更新日 2013 年 1 月 15 日; 検索日 2013 年 2 月 18 日] Available from: http://ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2012_jp.html
- 2) Katanoda K, Ajiki W, Matsuda T, Nishino Y, Shibata A, Fujita M, Tsukuma H, Ioka A, Soda M, Sobue T. Trend analysis of cancer incidence in Japan using data from selected population-based cancer registries. *Cancer Sci.* 2012;103(2):360-8.
- 3) Kodama K, Nakadaira H, Endoh K, Yamamoto M. Geographic clustering patterns in mortality from biliary tract cancer in Japan. *Japanese journal of cancer research : Gann.* 1998;89(1):6-11.
- 4) Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H,

The Japan Cancer Surveillance
Research G. Cancer Incidence and
Incidence Rates in Japan in 2007: A
Study of 21 Population-based
Cancer Registries for the
Monitoring of Cancer Incidence in
Japan (MCIJ) Project. Japanese
journal of clinical oncology. 2013.

- 5) Qiu D, Katanoda K, Marugame T,
Sobue T. A Joinpoint regression
analysis of long-term trends in
cancer mortality in Japan
(1958-2004). International journal
of cancer. Journal international du
cancer. 2009;124(2):443-8.

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
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. 日本衛
生学会. 2013年3月24-26日. 金沢.

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

図 1. 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の比較

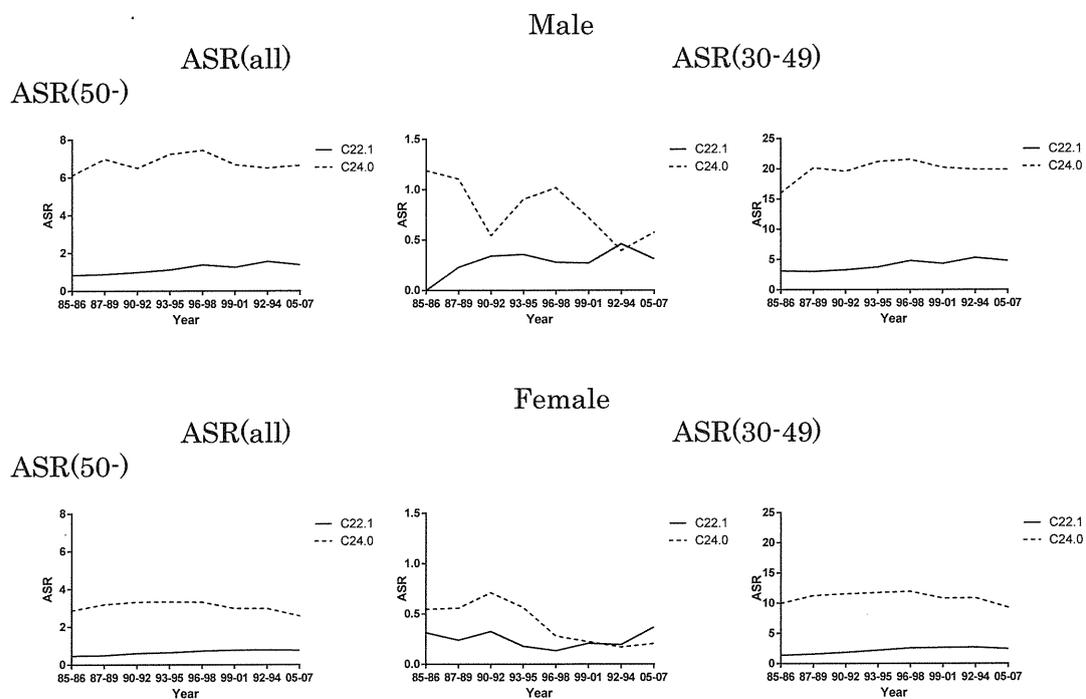


図 2. C22.1 肝内胆管がんと C24.0 肝外胆管がんの年齢調整死亡率の比較

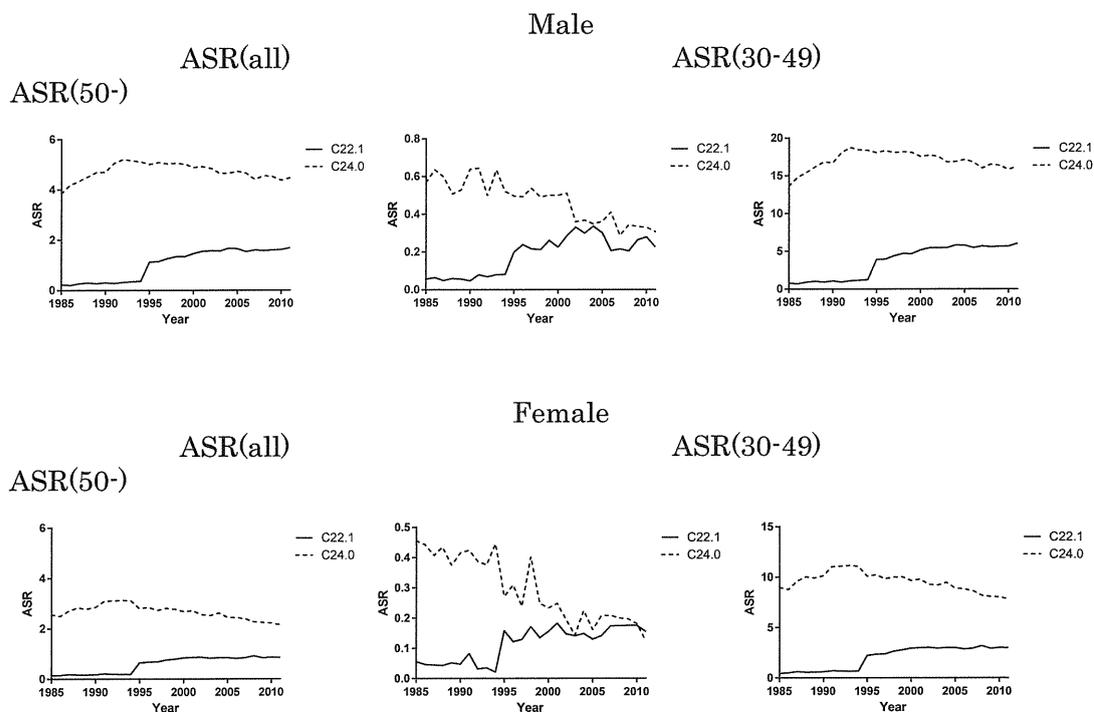


表 1. C22.1 肝内胆管がんと C24.0 肝外胆管がんの Joinpoint regression 解析

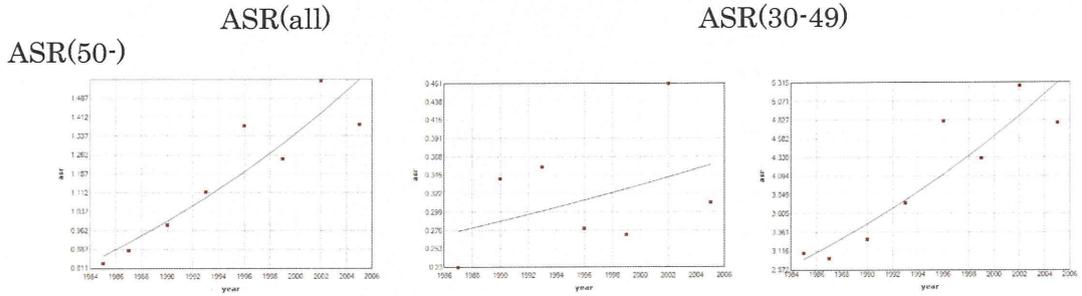
			ASR	No. of Joinpoint	Line segment		Annual % change	95%CI	
					Start	End		Lower	Upper
Incidence	C22.1	male	all	0	1985	2005	3.0*	1.8	4.2
			30-49†	0	1987	2005	1.5	-2.1	5.2
			50-	0	1985	2005	2.9*	1.7	4.1
		female	all	1	1985	1996	4.4*	2.3	6.5
					1996	2005	0.5	-2.4	3.4
			30-49	0	1985	2005	-0.6	-5.2	4.3
		50-	1	1985	1996	6.0*	4.3	7.8	
				1996	2005	-0.5	-2.7	1.9	
	C24.0	male	all	0	1985	2005	0.1	-0.8	1
			30-49	0	1985	2005	-3.7	-7.5	0.2
			50-	0	1985	2005	0.6	-0.5	1.7
		female	all	1	1985	1993	2	-1.7	5.8
				1993	2005	-2.2*	-4.1	-0.2	
30-49			0	1985	2005	-6.7*	-10	-3.4	
	50-	0	1985	2005	-0.4	-1.5	0.8		
Mortality	C22.1	male	all	2	1985	1993	4.4*	1.9	6.9
					1993	1996	59.7*	28.6	98.3
					1996	2009	2.0*	0.9	3.2
			30-49	2	1985	1993	3.1	-2.9	9.4
					1993	1996	54.4	-10.9	167.6
					1996	2009	0.1	-2.7	3
		50-	2	1985	1993	4.4*	1.8	7.1	
				1993	1996	60.1*	26.6	102.6	
				1996	2009	2.1*	0.9	3.4	
		female	all	2	1985	1993	2.8*	0.7	4.9
					1993	1996	56.9*	29.8	89.8
					1996	2009	1.4*	0.4	2.4
	30-49		2	1985	1994	-2.7	-7.9	2.9	
				1994	1997	57.5	-14.5	190.2	
				1997	2009	-0.3	-3.8	3.4	
	50-	2	1985	1993	3.4*	1.3	5.6		
			1993	1996	57.2*	30.4	89.6		
			1996	2009	1.4*	0.5	2.4		
	C24.0	male	all	1	1985	1992	4.1*	3.4	4.8
					1992	2009	-0.9*	-1.1	-0.7
					1985	2009	-2.7*	-3.4	-2
		50-	1	1985	1992	4.3*	3.5	5	
				1992	2009	-0.8*	-1	-0.6	
				1985	1992	3.1*	2	4.2	
female	all	1	1985	1992	3.1*	2	4.2		
			1992	2009	-1.8*	-2.1	-1.5		
			1985	2009	-4.3*	-5.2	-3.3		
50-	1	1985	1992	3.4*	2.3	4.5			
		1992	2009	-1.7*	-2	-1.5			

† Incidence in 1985-86 = 0 was excluded

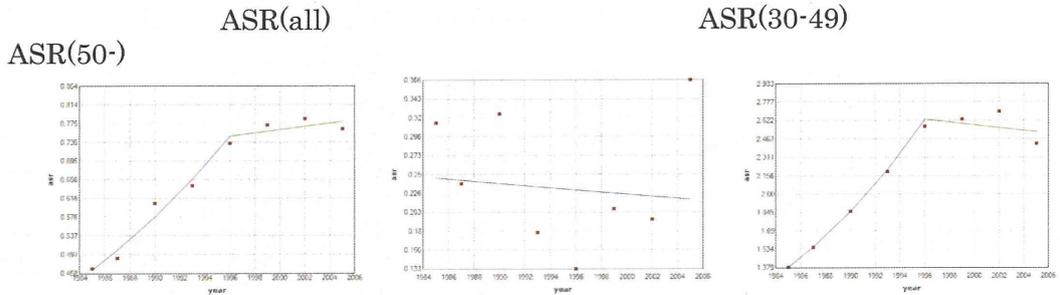
図 3. C22.1 肝内胆管がん罹患と C24.0 肝外胆管がん罹患の Joinpoint regression 解析

C22.1 肝内胆管がん

Male

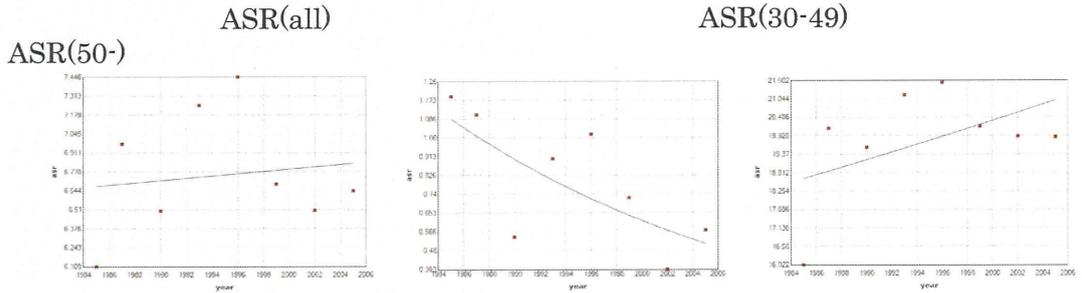


Female



C24.0 肝外胆管がん

Male



Female

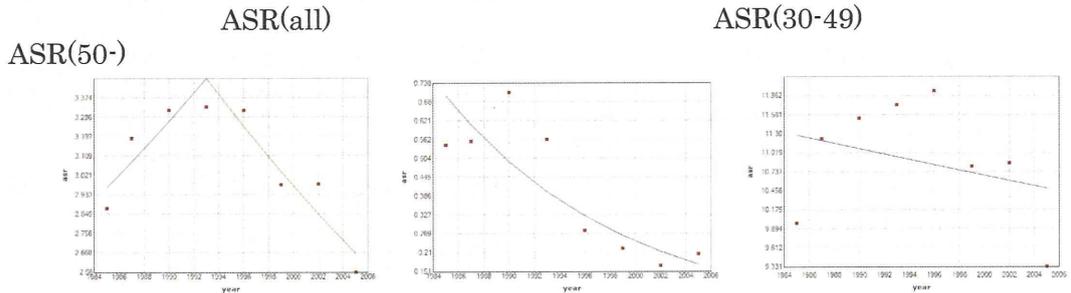
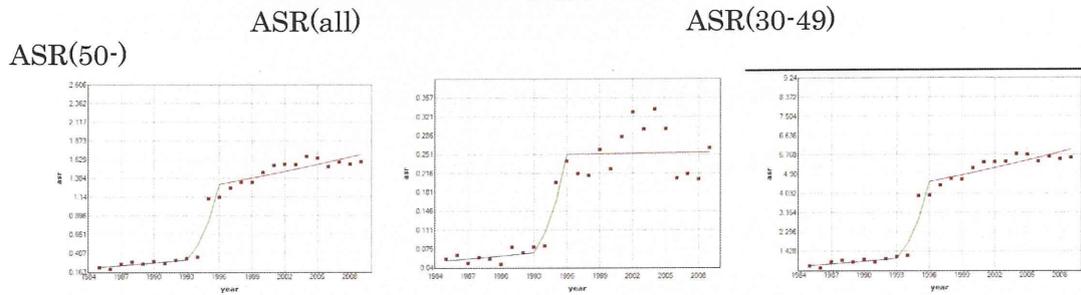


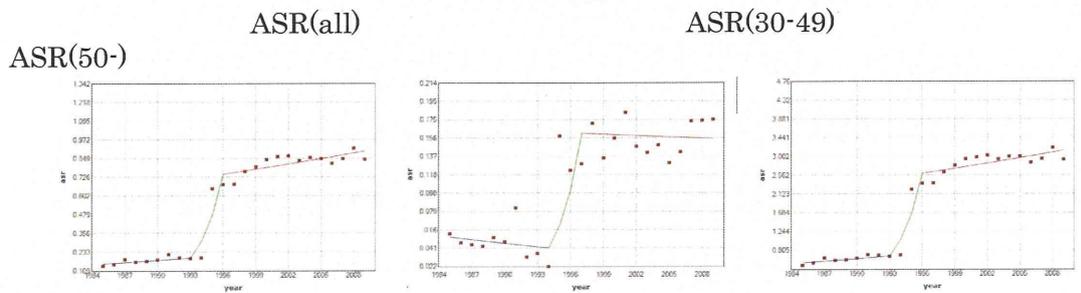
図 4. C22.1 肝内胆管がん死亡と C24.0 肝外胆管がん死亡の Joinpoint regression 解析

C22.1 肝内胆管がん

Male

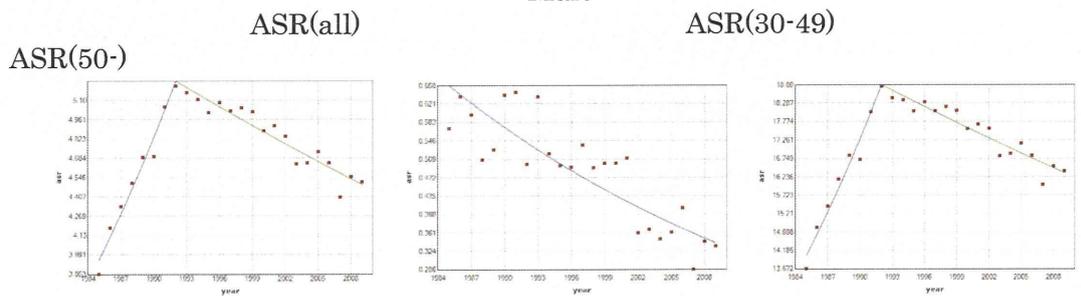


Female



C24.0 肝外胆管がん

Male



Female

