

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

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

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)

研究協力者 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)

研究要旨

某印刷業事業所労働者に観察された胆管がん多発が，全国的に同種の事業所においても観察されるかどうかを評価するため，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を事業所の業態とリンケージし，印刷業の胆管がん受療率と印刷業を除く全業態の率とを年齢補正した上で比較した。印刷業の被保険者は全被保険者の約1%であるが，全業態の患者8855人に対して，印刷業事業所の被保険者(家族含む)の患者数は107人とやや多い傾向がみられた。しかしながら，年齢補正した期待値と実測値の比(受療率比)で比較したところ30～49歳男性でやや高い(1.78)傾向がみられたものの統計的有意に達したものはなく，某事業所で観察されたような多発が全国的に同種の事業所でも多発しているか，については否定的であった。

A.研究目的

ある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。

B. 研究方法

対象

●対象傷病名

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，臍内，肝門部，胆嚢管胆管癌

●対象人口と観察期間

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，2012年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

事業所は2010年9月末時点の業態分類番号により下記の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

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。

表 1 社会保険業態分類

1 農林水産業	15 電気・ガス・熱供給・水道業	29 宿泊業
2 鉱業、採石業、砂利採取業	16 情報通信業	30 対個人サービス業
3 総合工事業	17 道路貨物運送業	31 娯楽業
4 職別工事業	18 その他の運輸業	32 教育、学習支援業
5 設備工事業	19 卸売業	33 医療業・保健衛生
6 食料品・たばこ製造業	20 飲食料品以外の小売業	34 社会保険・社会福祉・介護事業
7 繊維製品製造業	21 飲食料品小売業	35 複合サービス業
8 木製品・家具等製造業	22 無店舗小売業	36 職業紹介・労働者派遣業
9 紙製品製造業	23 金融業、保険業	37 その他の対事業所サービス業
10 印刷・同関連業	24 不動産業	38 修理業
11 化学工業・同類似業	25 物品賃貸業	39 廃棄物処理業
12 金属工業	26 学術研究機関	40 政治・経済・文化団体
13 機械器具製造業	27 専門・技術サービス業	41 その他のサービス業
14 その他の製造業	28 飲食店	42 公務

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定まるようになった。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、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

胆管がんの診療開始時の年齢によって5歳階級別に患者数を集計し、間接法(標準化受療率比)による年齢補正を行った。

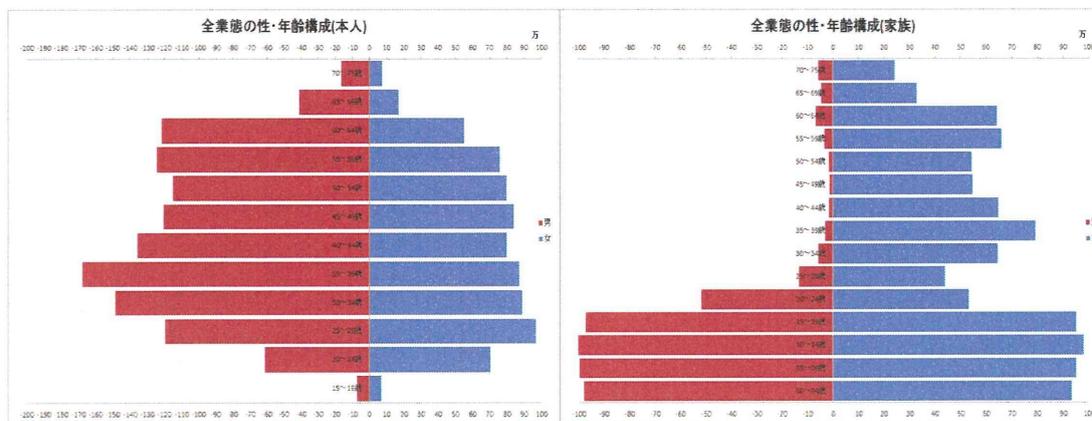
本研究は大阪市立大学倫理委員会の承認を得て実施した。個人情報扱う作業は、全国健康保険協会本部内にお

いて実施した。

C.研究結果

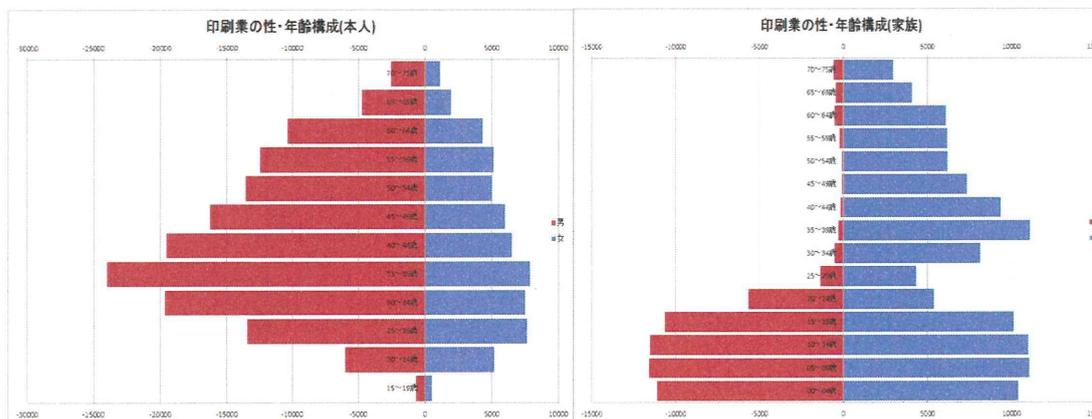
●被保険者の性・年齢階級構造

2010年9月末現在の全業態の本人(左)および家族(右)の性・年齢構造は以下の通り。



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。



●全業態の受療率

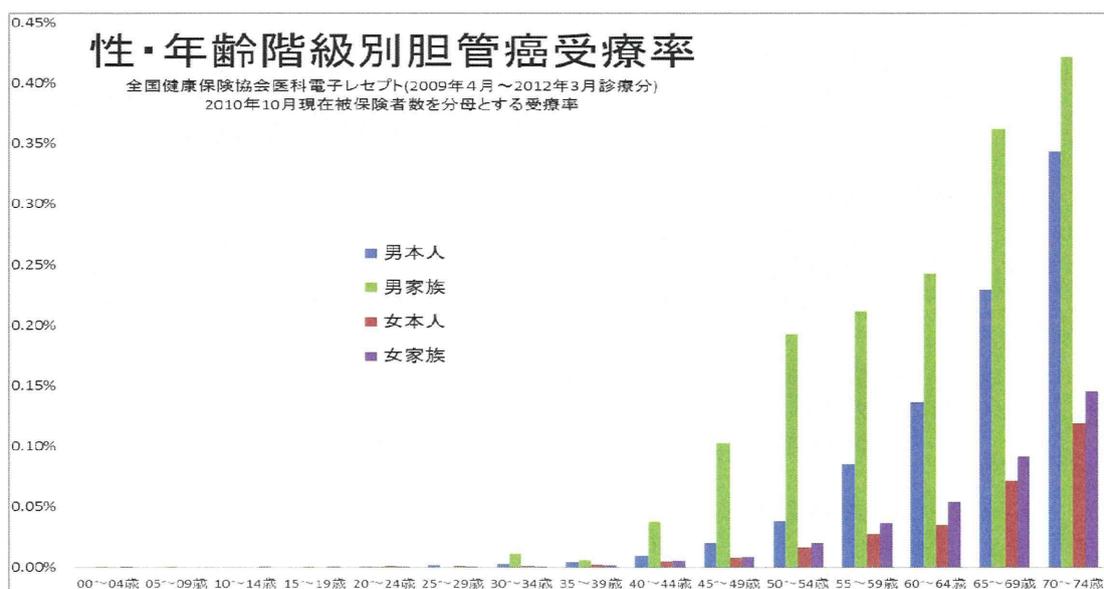
2009年4月～2012年3月診療分医科レセプト(入院, DPC含む)で1度でも胆管がんの病名(疑い病名除く)を付けられた者は8855人(うち任意継続780人)いた。加齢と共に増加し, また全年齢において男性は女性より多い, という典型的な悪性新生物の受療パターンといえる。男性では本人より家族の受療率が高いが, これは家族である

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。

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

胆管がん患者数全業態

	本人		家族			総計	
	男	女	男女	男	女		男女
00～09歳				2	3	5	5
10～19歳				5	5	10	10
20～29歳	18	20	38	2	14	16	54
30～39歳	94	37	131	7	27	34	165
40～49歳	346	138	484	16	96	112	596
50～59歳	1281	418	1699	82	450	532	2231
60～69歳	2683	445	3128	285	890	1175	4303
70～74歳	650	120	770	249	472	721	1491
総計	5072	1178	6250	648	1957	2605	8855



- 印刷業の胆管がん受療患者数 数は以下の通り。107人中8人は任意継続であった。
印刷業事業所被保険者の胆管がん患者

胆管がん患者数印刷業

	本人		家族			総計
	男	女	男女	男	女	
00～09歳						
10～19歳				1		1
20～29歳					1	1
30～39歳	3		3	1	1	5
40～49歳	7	2	9		1	10
50～59歳	12	4	16		7	23
60～69歳	27	2	29	5	8	42
70～74歳	17	2	19	2	4	25
総計	66	10	76	9	22	31

- 印刷業被保険者の胆管がん受療率 待値と実測値との比(受療率比)で比較した。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。
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

印刷業(診療開始時全年齢, 元印刷業の任意継続者含む)胆管がん受療率

	本人			家族			総計
	男	女	計	男	女	計	
実測値							
C22(肝内胆管がん)	24	3	27	2	5	7	34
C24(肝外胆管がん)	42	7	49	7	17	24	73
総計	66	10	76	9	22	31	107
期待値							
C22(肝内胆管がん)	13.40	2.80	15.91	1.24	5.71	7.14	23.02
C24(肝外胆管がん)	37.08	7.14	43.62	4.29	14.48	19.31	62.96
総計	50.48	9.94	59.53	5.53	20.18	26.45	85.99
受療率比(実測値/期待値)							
95%信頼区間上限	3.49	5.45	3.15	15.19	2.91	2.78	2.51
C22(肝内胆管がん)	1.79	1.07	1.70	1.62	0.88	0.98	1.48
95%信頼区間下限	0.92	0.21	0.91	0.17	0.26	0.35	0.87
95%信頼区間上限	1.76	2.78	1.69	5.43	2.37	2.26	1.62
C24(肝外胆管がん)	1.13	0.98	1.12	1.63	1.17	1.24	1.16
95%信頼区間上限	0.73	0.35	0.75	0.49	0.58	0.68	0.83
95%信頼区間上限	1.89	2.42	1.79	4.70	1.99	1.97	1.65
総計	1.31	1.01	1.28	1.63	1.09	1.17	1.24
95%信頼区間上限	0.91	0.42	0.91	0.56	0.60	0.70	0.94

同様の分析を年齢階級別に、最も関 歳の階層で分析した。
心もたれている 30～49 歳と 50～74

印刷業(診療開始時30～49歳, 元印刷業の任意継続者含む)胆管がん受療率

	本人			家族			総計
	男	女	計	男	女	計	
実測値							
C22(肝内胆管がん)	5	1	6				6
C24(肝外胆管がん)	5	1	6	1	2	3	9
総計	10	2	12	1	2	3	15
期待値							
C22(肝内胆管がん)	1.65	0.37	1.92	0.06	0.52	0.63	2.55
C24(肝外胆管がん)	3.97	0.94	4.68	0.11	1.13	1.30	6.02
総計	5.62	1.31	6.60	0.17	1.65	1.93	8.56
受療率比(実測値/期待値)							
95%信頼区間上限	17.56	115.79	15.87				10.20
C22(肝内胆管がん)	3.03	2.69	3.12				2.35
95%信頼区間下限	0.52	0.06	0.62				0.54
95%信頼区間上限	4.71	17.79	4.30	4560.87	17.83	18.00	4.20
C24(肝外胆管がん)	1.26	1.06	1.28	9.07	1.77	2.30	1.50
95%信頼区間上限	0.34	0.06	0.38	0.02	0.18	0.29	0.53
95%信頼区間上限	5.00	13.79	4.70	932.89	9.50	9.50	4.05
総計	1.78	1.52	1.82	5.74	1.21	1.56	1.75
95%信頼区間上限	0.63	0.17	0.70	0.04	0.15	0.25	0.76

印刷業(診療開始時50～74歳, 元印刷業の任意継続者含む)胆管がん受療率

	本人			家族			総計
	男	女	計	男	女	計	
実測値							
C22(肝内胆管がん)	19	2	21	1	4	5	26
C24(肝外胆管がん)	37	6	43	6	15	21	64
総計	56	8	64	7	19	26	90
期待値							
C22(肝内胆管がん)	11.68	2.39	13.88	1.17	5.09	6.42	20.28
C24(肝外胆管がん)	32.97	6.07	38.66	4.09	13.22	17.80	56.45
総計	44.65	8.46	52.54	5.26	18.31	24.22	76.73
受療率比(実測値/期待値)							
95%信頼区間上限	3.37	5.47	2.98	12.26	2.91	2.51	2.29
C22(肝内胆管がん)	1.63	0.84	1.51	0.85	0.79	0.78	1.28
95%信頼区間下限	0.78	0.13	0.77	0.06	0.21	0.24	0.72
95%信頼区間上限	1.79	3.06	1.72	5.16	2.38	2.22	1.62
C24(肝外胆管がん)	1.12	0.99	1.11	1.47	1.13	1.18	1.13
95%信頼区間上限	0.70	0.32	0.72	0.42	0.54	0.63	0.79
95%信頼区間上限	1.66	2.60	1.60	4.55	2.16	2.05	1.54
総計	1.12	0.99	1.11	1.47	1.13	1.18	1.13
95%信頼区間上限	0.76	0.38	0.77	0.47	0.60	0.68	0.84

D.考察

2012年5月30日名古屋で開催された産業衛生学会において熊谷らが「オフセット校正印刷労働者に多発している肝内・肝外胆管癌」として5症例(うち死亡4例)を報告した。これを受けて厚生労働省は全国18131か所の印刷業事業所に調査票を郵送し、8月末までに14267事業所より回答をえて、22人(うち死亡12人)の胆管がん(疑いや不明確情報を含む)が報告されている(2012年9月5日厚生労働省発表)。

うち30代と40代は1人ずつであった(いずれも死亡)。報道もあって、印刷業や関連する業態で全国的に同様の疾患が多発しているのではないかと、という関心と懸念が高まった。発生は全国の同業種にみられるのか、あるいは一部の事業所に限定されているのか、それらに回答を与えるには網羅的な調査が必要となる。

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印刷業を除く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歳の胆管がんの受療患者数は10人で印刷業を除く全業態から算出される期待値の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印刷業務そのもの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、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はし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をも保有する保険者の利点である。

E. 結論

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。

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

9. 化学物質の発がん性に関する文献レビュー

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 白田寛 (大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学)

研究要旨

印刷業に従事する労働者と胆管がん発生との因果関係が注目されるようになった。現在までのところ胆管がん発生の原因物質として関与が指摘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(オフセット校正印刷労働者に多発している肝内・肝外胆管癌 産衛誌 54, 2012: 297)。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暴露事例に関する文献レビューを行った。その結果、ジクロロメタンおよび1、2-ジクロロプロパンの発がん性に関する知見を得たので報告する。

A. 研究目的

因果関係を検討するために、ジクロロメタンおよび1、2-ジクロロプロパンの職業暴露事例に関する文献レビューを行った。

B. 研究方法

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。

C. 研究結果

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23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変化(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曝露により黄疸、類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定常作業、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。

D. 考察

厚生労働省ホームページ(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzen/sei10/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で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、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。

E. 結論

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暴露した有機溶剤濃度や期間は一定しない。そのため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。

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



図1 故障した自動洗浄機



図2 手動洗浄槽

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

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－

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）

研究要旨

大阪府の某印刷工場従業者に胆管がんが高頻度に発症したと報告されたことから、大阪府がん登録資料に基づいて C22.0（肝細胞がん）及び C23（胆嚢がん）とも対比しつつ、ICD-10 の C22.1（肝内胆管がん）及び C24.0（肝外胆管がん）の年次動向と地理分布を観察した。大阪府および府内市区町村レベルにおいて、某印刷工場従業者に多発した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。

A.研究目的

今回、大阪府の某印刷工場従業者に胆管がんが高頻度に発症したと報告された。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必要があることから、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

対象

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。

方法

性年齢階級別罹患率と年齢調整罹患率

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¹⁾、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。

性市町村別標準化罹患比

大阪市内の某印刷工場従業員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。

臨床進行度

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。

生命予後に影響を及ぼす因子

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。

相対生存率

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 Kaplan-Meier 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

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、外科治療有無別、男女別に分類した。

C. 結果

性年齢階級別罹患率の年次推移

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(表1-1、表1-2、図1-2、図1-4)。

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(図2)。

ASRの年次推移

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(図1-1)。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(図1-4)。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(図1-3)。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(図1-3)。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(図1-2、1-4)。

性年齢階級別罹患の割合

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(表 3)。

市区町村別 SIR

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(図 3)。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(表 2-5、表 2-6、表 2-7、表 2-8)、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(表 2-3 但し表 2-3 において西区は観察罹患数 3 人以下のため記載は省略されている)

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 年間に於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。

胆管がんの臨床進行度、外科治療及びハザード比

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(図 4)。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(図 5)。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 (表 4)。

胆管がんの相対生存率

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 52.7%、胆嚢がんで 76.4%、肝外胆管がんで 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 (図 6)。

D. 考察

大阪府の胆管がん罹患状況

25 歳から 45 歳における胆管がんの割合

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。

大阪府某印刷工場での胆管がん多発と大阪府の胆管がん罹患状況との関連

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、某印刷工場従業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。

胆管がんの ASR

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 ERCP²⁾ (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography) を先駆として 1990 年代に入り MRCP (Magnetic resonance cholangiopancreatography)^{3) 4)} が 3 D-MR として報告されて以降、胆管描出率が 90%以上⁵⁾ となったことや MDCT⁶⁾ 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⁷⁾ 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⁸⁾ もみられるようになった。

胆管がんの好発年齢

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。

胆管がんと肝細胞がんの関連

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⁹⁾ 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¹⁰⁾ 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¹¹⁾ 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、肝細胞がんを観察される 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。

50 歳未満の胆管がんの臨床進行度及び相対生存率の特徴

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

12)、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療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.参考文献

- 1) Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane OEM (in press)
- 2) McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report Ann Surg. 1967; 167, 752-756, 1968
- 3) Wallner B, Schumacher K, Weidenmaier W, Friedrich J: Dilated biliary tract: Evaluation with MR cholangiography with a T2-weighted contrast-enhanced fast sequence. Radiology 1991, 181: 805-808
- 4) Morimoto K, Shimoi M, Shirakawa T, Aoki Y, Choi S, Miyata Y, Hara K Biliary obstruction: evaluation with three-dimensional MR cholangiography. Radiology 1992, 183:578-580
- 5) Joseph R, Marc B, Elham R, Lawrence J, Caroline R, Alan N. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography: A Meta-Analysis of Test Performance in Suspected Biliary Disease Ann Intern Med. 2003;139(7):547-557
- 6) Endo I, Shimada H, Sugita M et al: Role of three dimensional imaging in operative planning for hilar cholangiocarcinoma. Surgery 142: 666-675, 2007
- 7) Tushar P Increasing Incidence and Mortality of Primary Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States; Hepatology 33:1353-1357, 2001
- 8) Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. Hepatology. 2011;54(2):463-471
- 9) Tyson GL, El-Serag HB, Risk Factors of Cholangiocarcinoma Hepatology. 2011; 54(1): 173-184.
- 10) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 小俣政男, 神代正道, 坂元亨, 宇高安賢一, 林紀夫, 幕内雅敏, 松山裕, 門田守人 第18回全国原発性肝がん追跡調査報告(2004~2005) 肝臓 2010; 51(8) 460-484
- 11) Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M Sex- and