

201326023A

平成25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25年度研究報告書
平成26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 (公益社団法人 関西労働衛生技術センター)

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 (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 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

川村悦史、打田佐和子、榎本大、萩原淳司、藤井英樹、**Thuong Thi Van Thuy**
(大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)

首藤太一、廣橋一裕 (大阪市立大学大学院医学研究科総合医学教育学)

小川久美子、チョウ ヨンマン、豊田武士 (国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

佐藤讓、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)

新井貴博、荒木亮子 ((独)労働者健康福祉機構 医療企画部)

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)

臼田寛 (大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学)

伊藤ゆり、池田章子 (大阪府立成人病センターがん予防情報センター)

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)

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 (公益社団法人 関西労働衛生技術センター)
- 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従事期間別胆管がん罹患リスク……………30
- 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. 職業性胆管癌症例における診断前の臨床経過および臨床病理学的検討……………38
- 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内科学)
- 研究協力者 中沼安二 (金沢大学大学院医学研究科形態病理学)
- 竹村茂一 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)
3. 胆管がん検診の実施および健康状況調査票による健康調査の実施……………41
- 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)
- 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 佐藤恭子、上原新一郎、林朝茂 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)
- 川村悦史、打田佐和子、榎本大、萩原淳司、藤井英樹 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)
- 首藤太一、廣橋一裕 (大阪市立大学大学院医学研究科総合医学教育学)
4. 胆管癌の臨床 (その2) ……………64
- 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)
- 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)
5. 塩素系溶剤に曝露させたハムスターモデルの胆管病理……………67
- 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 <i>Thuong Thi Van Thuy</i> 、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)	
	仲谷和記(同・機能細胞形態学)、	
	原田義則(京都府立医科大学大学院医学研究科細胞分子機能病理学)	
6.	1,2-Dichloropropane の遺伝毒性および dichloromethane との複合影響に関する検討	70
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、チョウ ヨンマン、豊田武士 (国立医薬品食品衛生研究所 病理部)	
7.	労災病院病職歴データベースにおける胆管癌と病職歴との関連の解析	75
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、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) 新井貴博、荒木亮子 ((独)労働者健康福祉機構 医療企画部) 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)	
8.	大阪府における胆管がん罹患の地理的集積性の検討	96
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	伊藤ゆり、池田章子 (大阪府立成人病センターがん予防情報センター) 中谷友樹 (立命館大学歴史都市防災研究所)	
9.	ジクロロメタン取扱事業所における作業環境測定結果について	100
研究分担者	河野公一 (公益社団法人 関西労働衛生技術センター)	
研究協力者	臼田寛 (大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学)	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	106
IV.	研究成果の刊行物・別刷	
1.	<u>Kubo S</u> , Nakanuma Y, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nozawa A, Nishioka T, Kinoshita M, Hamano G, Terajima H, Tachiyama G, Matsumura Y, Yamada T, Tanaka H, Nakamori S, Arimoto A, Kawada N, Fujikawa M, Fujishima H, Sugawara Y, Tanaka S, Toyokawa H, Kuwae Y, Ohsawa M, Uehara S, Sato KK, Hayashi T, <u>Endo G</u> . Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. <i>J Hepatobiliary Pancreat Sci</i> . 2014 Jan 13. doi: 10.1002/jhbp.86. [Epub ahead of print]	108
2.	Utada M, Ohno Y, Tamaki T, Sobue T, <u>Endo G</u> . Long-term Trends in Incidence and	

- Mortality of Intrahepatic and Extrahepatic Bile Duct Cancer in Japan. *J Epidemiol.* 2014 May 5;24(3):193-9. 120
3. Okamoto E, Kikuchi K, Endo G. Prevalence of Bile Duct Cancer among Printing Industry Workers in Comparison with Other Industries. *J Occup Health.* 2014;55(6):511-5. Epub 2013 Sep 10. 127
 4. 金原清之, 圓藤吟史. 校正印刷事業場における作業環境改善状況について. *産衛誌* 2014; 56 (1): 16-20. 132
 5. 圓藤吟史, 久保正二:印刷会社で集団発生した胆管癌の解明と対策 *産業医学レビュー* 2014;26(4):201-209. 137
 6. 圓藤吟史:【職業関連疾患-最新の動向と対策-】 我が国における職業性疾患の変遷と最新動向. *日本臨床* 2014; 72(2):198-203. 146
 7. 久保正二, 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, 田中肖吾, 菅原寧彦, 中沼安二, 圓藤吟史:印刷労働者における胆管癌多発事例:新たな職業癌. *日本消化器病学会雑誌* 2014;111:500-509. 152
 8. Ikeda A, Miyashiro I, Nakayama T, Ioka A, Tabuchi T, Ito Y, Tsukuma H. Descriptive epidemiology of bile duct carcinoma in Osaka. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43(11):1150-1155. 162
 9. 圓藤吟史: 印刷工場で多発した胆管がん. *Medical Practice* 2013; 31(2): 320-321. 168
 10. 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治, 浦田順久, 田中肖吾, 中沼安二, 圓藤吟史:【環境による発ガン】 新たな職業癌 印刷労働者にみられた胆管癌. *癌と化学療法* 2013; 40(11): 1451-1454. 170
 11. 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治, 中沼安二, 圓藤吟史:【胆管癌のリスクファクター】 化学物質が原因と推測される胆管癌発癌とそのメカニズム. *胆と膵* 2013; 34(6):461-464. 174
 12. 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治, 中沼安二, 圓藤吟史:【胆道癌診療の最前線】 最近の話題 胆管癌の集団発生. *消化器外科* 2013; 36(7):1121-1125. 178
 13. 久保正二:印刷労働者胆管癌多発事例について思うこと. *日本外科系連合学会誌* 2013; 38(5): 1127-1128. 183

厚生労働科学研究費補助金(労働衛生総合研究事業)
総括研究平成25年度終了報告書

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)

研究要旨

胆管がん多発事例のみられた印刷会社 (A 社) オフセット校正印刷部門の従事者コホート全体 (胆管がん罹患 17 例) の SIR は 1153(95%信頼区間 672-1847)であった。潜伏期間 5 年とした場合、dichloromethane (DCM)曝露がなく 1,2-dichloropropane (DCP) 曝露のある群での SIR は 2024(95%信頼区間 743-4404)、DCM・DCP の混合曝露群の SIR は 1446(95%信頼区間 722-2587)であった。また、1993 年から 2000 年までを開始年とするコホートの SIR が 3500 以上と高い傾向があった。

A 社の職業性胆管癌 2 例の胆管診断前の臨床検査値や画像所見の推移は胆管癌発癌、進展に関連していると考えられた。A 社以外の全国での職業性胆管癌 9 例は A 社の症例の特徴であった γ -GTP 高値、癌による胆管狭窄を伴わない限局性肝内胆管拡張、前癌病変や早期癌病変がみられることが多かった。

A 社の元および現従業員に胆管がん検診を実施した。積極的に胆管がんを疑う所見は認められなかった。

塩素系溶剤を曝露させたハムスターモデルにおける胆管増生を検討した。DCP はラット肝細胞に対して、軽度ながら DNA 二重鎖切断を誘導する可能性が示唆されている。

労災病院の入院患者病職歴データベースを活用して検討したところ、有機溶剤使用 (推測) 製造業および飲酒量が多いほど、若年化がみられること、胆管がんの腫瘍占拠部位については肝内が肝外に比して発症年齢が若かったこと、が認められた。

A 社大阪事業所の 2004-2007 年診断患者における分析では、A 事業所付近に統計的有意な胆管がん罹患の集積はみられなかった。

ジクロロメタン取扱事業所 9 か所の作業環境測定を実施しところ、第 2 管理区分は 1 事業所、第 3 管理区分は 2 事業所であった。局所排気装置あるいは密閉装置を用いていない事業所は 5 事業場でそのうち 2 事業場はオフセット印刷作業に伴い行われるローラーの払拭を行っていた。

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（公益社団法人 関西労働衛生技
術センター）

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）

A. 研究目的

1. 印刷労働者における従事期間別胆管がん罹患リスク

大阪府の印刷会社（A社）オフセット校正印刷部門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。本研究では、この発症状況をさらに詳細に検討するために、使用洗浄剤を考慮した従事期間別に標準化罹患比（SIR）を計算した。

2. 職業性胆管癌症例における診断前の臨床経過および臨床病理学的検討

職業性胆管癌症例における胆管癌診断前の臨床経過に関する検討および本邦での職業性胆管癌症例の臨床病理学的検討を行った。

3. 胆管がん検診の実施および健康状況調査票による健康調査の実施

A社のオフセット校正印刷部門の元および現従業員に胆管がん検診を実施し胆管がんの早期発見をめざす。さらにA社の元お

よび現従業員について、健康状況調査票による健康調査を実施して胆管がんの有病がないかを調査する。

4. 胆管癌の臨床（その2）

胆管癌外来に2013年7月、胆管癌検診外来を併設した。A社校正部（大阪、東京、名古屋）の従業員を対象として肝胆膵外科、総合診療科、当科の肝臓専門医が年2回ペースで診療している。

5. 塩素系溶剤に曝露させたハムスターモデルの胆管病理

我々は、塩素系溶剤誘発胆管癌における遺伝子発現解析を計画している。動物モデルの胆管上皮より total RNA を抽出し、胆管上皮に特異的な micro RNA の発現パターンを調査するというものである。

本稿では、塩素系溶剤を曝露させたハムスターモデルにおける胆管の病理像について記載した。

6. 1,2-Dichloropropane の遺伝毒性および dichloromethane との複合影響に関する検討

印刷所従事者に多発した胆管癌との因果関係が示唆されている化合物の1つである 1,2-dichloropropane (DCP) は、2年間の吸入曝露によってラット鼻腔の良性腫瘍、マウス細気管支肺胞の良性・悪性腫瘍の発生を増加させることが報告されている。一方、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。今回は、DCP が、それぞれの臓器において細胞増殖亢進あるいは DNA 傷害を引き起こす可能性について検討するとともに、関連性が示唆されているもう1つの化合物である dichloromethane (DCM) との複合影響について検討を開始した。

7. 労災病院病職歴データベースにおける胆管癌と病職歴との関連の解析

印刷業の校正作業における胆管癌の多発事例の疫学研究の一環として、(独)労働者健康福祉機構の入院患者病職歴データベース中の職歴が明らかな胆管癌患者について就労時の産業・職業分類を把握するとともに、有機溶剤の化学物質排出移動量届出制度 (Pollutant Release and Transfer Register: PRTR) から推定される産業ごとの有機溶剤使用の有無やその他の胆管癌発症リスク因子の有無、年齢あるいは若年性・非若年性発症、さらには胆管癌発生部位との相互関連について明らかにすることを目的とした。

8. 大阪府における胆管がん罹患の地理的集積性の検討

大阪の某印刷会社 (A 社) において、オフセット校正印刷業務に従事した労働者に胆管がんが多発した。印刷会社における校正印刷業務の職業性曝露と胆管がん罹患の関連や大阪府における胆管がんの記述疫学については、すでに平成 24 年度報告書において報告されている。本研究では、胆管がん罹患における A 事業所の周辺環境への影響の有無を検討するために大阪府がん登録資料と地理情報システム (Geographic Information System: GIS) の手法を用いて、胆管がん罹患の地理的集積性について分析した。

9. ジクロロメタン取扱事業所における作業環境測定結果について

ジクロロメタンは不燃性、高い溶解性等の優れた産業特性を持ち、脱脂洗浄等の用途で普遍的に用いられている。ジクロロメタンは有機溶剤中毒防止規則が定める第 2

種有機溶剤(管理濃度 50ppm)であるが、これまでその健康影響等については急性中毒事例を除いて考察される機会は少なかった。しかし、2012 年に熊谷らがジクロロメタンに起因する職業性胆管がんの報告を行って以来、産業現場におけるジクロロメタンジクロロメタンの取り扱い状況やその作業環境管理の実態に関心が集まっている。今回、我々は平成 26 年度厚生労働科学研究「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」の分担研究においてジクロロメタン取扱事業所で行った作業環境測定に関する結果のとりまとめを行ったので、その報告を行う。

B. 研究方法

1. 印刷労働者における従事期間別胆管がん罹患リスク

<対象者>

印刷会社社員名簿に記載されている大阪の校正部 111 人 (男性 88 人、女性 23 人) を観察集団とした。このうち、生年月が不明な者 (3 人)、入社年月と退職年月のいずれかが不明な者 (9 人) を除外し (重複ありで計 10 人)、101 名を解析対象とした。

<標準罹患率>

期待罹患患者数の計算に用いる標準罹患率は、宮城、山形、福井、長崎の地域がん登録のデータを基にした全国推計値

(1985-2007 年) を使用した。全国推計値の計算方法は、厚生労働省第 3 次対がん総合戦略研究事業「がん罹患・死亡動向の実態把握に関する研究」班と同じ方法を用いたが、数値を安定させるため、3 年累積罹患率を用いた。対象部位は肝内胆管がん及び肝外胆管がん (1994 年以前は 1551 及び

1561、1995年以降はC221及びC240)とした。なお、2008年から2012年については地域がん登録のデータがないため、2008年から2012年については最新(2005-07年)の数値を使用した。

＜従事期間別人年計算＞

追跡期間は、1985年1月以降の入社年月から(1)胆管がん罹患年月か(2)追跡終了年月(2012年12月)のいずれかとした。

洗浄剤(ジクロロメタン(DCM)、1,2-ジクロロプロパン(DCP))の使用状況ごとに、それぞれの累積使用年数に対応した人年を算出した。当該印刷会社オフセット校正印刷部門におけるDCMおよびDCPの使用期間は、それぞれ、1991年4月-1996年2月、1991年4月-2006年10月であった。累積使用年数は、1985年1月またはそれ以降の入社年月から(1)胆管がん罹患年月か(2)退社年月日か(3)追跡終了年月(2012年12月)のいずれかとした。潜伏期間はなし、3年、5年の3通りを設定した。

また、上記の解析とは別に、観察開始年を1985年から2012年まで暦年ごとにずらして、観察開始年に従事していた従業員に限ったサブコホートごとにSIRを計算した。SIRの傾向性の検定は、Jonckheere-Terpstra検定を用いた。

2. 職業性胆管癌症例における診断前の臨床経過および臨床病理学的検討

大阪の印刷事業場(A社)における胆管癌症例のうち、胆管癌診断前数年間の臨床検査成績および画像診断が得られた2例において、その経過を検討した。

大阪のS事業場以外の本邦での職業性胆管癌症例12例のうち9例において、臨床病理学的特徴を検討した。

3. 胆管がん検診の実施および健康状況調査票による健康調査の実施

- 1) 胆管がん検診(第1回)の対象者の選定方法
 - ① 校正印刷部門元従業員の検診希望の有無を調査した。
 - ② 校正印刷部門現従業員はA社の判断で選定した。
- 2) 胆管がん検診(第1回)の実施
 - ① 実施期間：平成25年7月～10月
 - ② 実施場所：大阪市立大学附属病院胆管がん特別外来および日本医科大学附属病院外科
 - ③ 検診内容：問診票による調査(添付1)
 - ④ および血液検査、尿検査、腹部エコー検査、医師の診察などの検診(添付2)。
- 3) 胆管がん検診(第2回)の対象者の選定方法
 - ① 校正印刷部門元従業員の検診希望の有無を調査した。
 - ② 校正印刷部門現従業員はA社の判断で選定した。
- 4) 胆管がん検診(第2回)の実施
 - ① 期間：平成26年1月～3月
 - ② 実施場所：大阪市立大学附属病院胆管がん特別外来
 - ③ 検診内容：問診票による調査および血液検査、尿検査、腹部エコー検査、医師の診察などの検診(添付3)。
- 5) 健康状況調査票による健康調査の実施
 - ① 期間：平成25年10月
 - ② 対象：平成25年10月17日時点の従業員名簿330名(元従業員222名、現従業員108名)のうち、胆管がん検診を受診していない従業員
 - ③ 内容：健康状況調査票(添付4)を作

成し健康調査を実施した。

4. 胆管癌の臨床（その2）

対象は、A社校正部の現役（あるいは元）の印刷作業の従事者であり、化学物質への曝露が明らかなハイリスク集団である。1) 目的は胆管癌の定期的スクリーニングである。実地臨床に用いる血液検査(肝酵素および胆管癌の腫瘍マーカーを含む)および腹部超音波による早期発見を目指している。

5. 塩素系溶剤に曝露させたハムスターモデルの胆管病理

今回、我々は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からハムスターの肝臓切片（未染）を供与頂いた。我々は、これらを当教室にて改めてHE染色し、観察した。

HE染色上、同センターの指摘と同様、1,2-ジクロロプロパンを経口投与した個体において、胆管増生が疑われた。胆管増生を検証する目的で免疫組織染色を行った。マウスあるいはラットと違い、ハムスターでの胆管染色に関する報告は少ない。3-4) マウスでの報告を参考にして、染色に交差性を持つマーカーであるCytokeratin 7

[CK7: Anti-Cytokeratin 7, Mouse-Mono (I.D.RCK105)、Acris Antibodies Inc., US] および同18 [Anti-Cytokeratin 18, Mouse-Mono (clone I.D.DA-7)、Novus Biologicals, US] を使用する事とした。後者は染色が安定しなかった為、前者をマーカーとして採用した。ジクロロメタンの投与量別(63, 250, 1000 mg/kg/day)、1,2-ジクロロプロパンの投与量別(25, 100 mg/kg/day)に4週間観察した個体においてCK7を用いて染色した。

6. 1,2-Dichloropropane の遺伝毒性およ

び dichloromethane との複合影響に関する検討

1) ラット 13 週間反復吸入試験

日本バイオアッセイ研究所より提供された、DCP を 500 ppm の濃度で F344/DuCrj ラットに 13 週間反復吸入曝露した試験の鼻腔、肺および肝臓の組織切片を用いて、細胞増殖の指標である Ki67 ならびに PCNA および DNA 二重鎖切断の指標とされているヒストン構成タンパク (H2AX) のリン酸化体である γ -H2AX について免疫組織化学染色による検討をおこなった。

2) *gpt delta* ラット 4 週間反復経口投与試験

レポーター遺伝子をもつトランスジェニック動物である F344 系 *gpt delta* ラット 6 週齢雄に DCP を 100 または 200 mg/kg 体重/day の用量で、DCM を 250 または 500 mg/kg 体重/day の用量でコーンオイル (5 ml/kg 体重) を溶媒として強制経口投与した。二化合物を高用量同士、あるいは低用量同士を混合して投与する群および溶媒対照群をもうけ、4 週間反復投与した。投与終了の翌日に麻酔下で採血後、肝臓および肺を摘出し、臓器を用いて点突然変異を検出する *gpt* アッセイおよび欠失変異を検出する Spi アッセイを実施し、DCP、DCM およびその複合投与による遺伝子変化の誘導を検討するとともに、これらの物質による肝臓の細胞増殖および代謝酵素誘導について検討する。

3) ハムスター4 週間反復経口投与試験

7 週齢の雄性 Syrian ハムスターに DCP あるいは DCM を 1 週間あるいは 4 週間強制経口投与した肝臓の組織切片を使用した。

DCMは 63、250 及び 1000 mg/kg 体重/day の用量で、DCP は 50 及び 100 mg/kg 体重/day の用量で1週間あるいは4週間投与し、DCP の高用量（400/200 mg/kg 体重/day）群は、投与1日目のみ 400 mg/kg/day、その後は 200 mg/kg 体重/day を4週間投与した。また、陽性対照（遺伝毒性発がん物質 BBN 誘発膀胱腫瘍）を同様の方法で染色した。

7. 労災病院病職歴データベースにおける胆管癌と病職歴との関連の解析

1984年4月1日以降、2012年5月31日までの病職歴データベースより病歴に ICD10 で C221（肝内胆管）、C240（肝外胆管）、C249（胆道・部位不明）のいずれかで登録されているものを抽出した。ICD9 で記録されているものについては、1551：肝内胆管、1561：肝外胆管、1569：胆道・部位不明で抽出した。そのうち、直近7年間の症例については退院時サマリーを労災病院の各施設より取り寄せて検討し、胆管癌ではないと判断されたものを除外した。これにより、最終的には 5780 例（うち男性 3390 例、女性 2390 例）について検討した。

病職歴データが入力される退院日を基準に 1984 年から 2012 年までの 28 年間で年度単位で 7 年間ずつ、1984～1990 年度、1991～1997 年度、1998～2005 年度、2005～2012 年度の 4 つの期間に区分した。

入院時年齢が 50 歳未満の場合を若年性、50 歳以上の場合を非若年性と定義した。

職歴に関しては 28 年間に日本標準産業分類が 4 回、日本標準職業分類が 3 回改訂され、年次によって産業名や職業名が変わったり、分類が変わったりしているものがあることから、今回は 28 年間を通して統一

した産業分類、職業分類に変換した上で解析した。職歴が最高 4 つまで複数ある患者も含まれているが、今回の検討ではそのうちの最も期間の長い職歴のみを採用した。

胆管癌の腫瘍占拠部位については、ICD10 あるいは ICD9 によって肝内（C220、1551）、肝外（C240、1561）、部位不明（C249、1569）が記録されているほか、これらが複数の病歴コードとして記録されている症例が存在した。今回の検討では肝内または肝外が単独で記録されている症例のみに限って、腫瘍占拠部位について検討した。

有機溶剤への曝露の推定に関しては昨年度の報告¹⁾と同様に、化学物質排出移動量届出制度（Pollutant Release and Transfer Resister:PRTR

<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/risk0.html>）の平成 23 年度排出・移動実績から、産業分野としては 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化学鉱業、⑨精密機械器具製造業、⑩その他の製造業とした¹⁾。また、これらの産業において、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。これらの産業・職業に就いている場合を「有機溶剤使用（推定）あり」、その他を「有機溶剤使用（推定）なし」として解析した。

胆管癌の発症リスクとして、先天性胆道拡張症（Q444、7516B）、膵管胆道合流異常（Q445）、肝吸虫（B661）、クローン病（K500～509）、潰瘍性大腸炎（K519）、

B型慢性肝疾患 (B169、B181)、C型慢性肝疾患 (B182)、原発性胆汁性肝硬変 (K743) を抽出した。原発性硬化性胆管炎も胆管癌のリスクとして知られているが、これは K830 として慢性胆細管炎、逆行性胆管炎、狭窄性胆管炎、急性閉塞性化膿性胆管炎など様々な胆管炎も同じく K830 で扱われており、データベース上では原因としての胆管炎なのか、胆管癌による狭窄・閉塞に伴う胆管炎なのかが判別できないために今回の検討からは省いた。また、肝内結石もリスクとして挙げられているが、ICD10の該当するコード K805 には胆嚢胆管結石症、胆道結石、胆管結石症、総胆管結石、肝疝痛なども含まれるため、同様に肝内結石もリスクとしての検討から除外した。その他のリスクとして、喫煙、飲酒、肥満、糖尿病が知られている。喫煙については Brinkman Index (BI と略す) を算出し、BI 0、BI 1～399、BI 400 以上の 3 群に分けて検討した。飲酒に関しては、飲酒しない、飲酒する、常習飲酒家 (ほぼ毎日飲酒し、飲酒量が日本酒換算で一日平均 3 合以上飲む人、女性では 2/3 の 2 合以上)、大酒家 (ほぼ毎日飲酒し、一日平均 5 合以上飲む人、女性では 3 合以上) の 4 群に分けて検討した。その他、肥満や糖尿病についてはあり、なしの 2 群で検討した。

研究課題としては、① 4 つに分けた時期別の若年性・非若年性胆管癌の発生状況、② 最も長い期間働いた職業の産業・職業分類の分布と若年性発症との関連、③ 有機溶剤使用 (推定) の有無と若年性・非若年性発症との関連、④ その他の胆管癌発症リスクと若年性・非若年性発症との関連、⑤ 腫瘍占拠部位と若年性・非若年性との関連な

どを挙げて検討した。統計解析には PASWStatistics (ver18.0) を用い、X 二乗検定、t 検定、一元配置分散分析などにより行った。

8. 大阪府における胆管がん罹患の地理的集積性の検討

使用した資料

患者データ：2004-2007 年に胆管がんと診断された患者 (ICD 10 : C22.1、C24.0) について、大阪府がん登録資料に基づく診断時の患者住所の町字単位の区域ごとに胆管がん罹患数を集計した。

人口データ：罹患率の分母となる町字単位の性年齢階級別人口は 2005 年国勢調査より入手した。

分析方法

1. 小地域ごとの標準化罹患比

大阪府を基準とした標準化罹患比 (Standardised Incidence Ratio) を小地域ごとに算出した。小地域ごとの計測におけるバラツキを考慮するために、探索的空間データ解析ソフト GeoDa¹⁾により空間経験ベイズ (Spatial Empirical Bayesian approach) を用いて、近隣 25 地域による平滑化を行った。

2. A 事業所からの距離と罹患の関係

A 事業所から半径 1 km, 2 km, 5 km 以内と外部の住民で大阪府全体と比べて有意に SIR が高くなっていないかを検討した。

3. 胆管がん罹患の集積性の検定

スキャン統計量を用いて、大阪府において、胆管がん罹患が集積している地域がないかを検索した。アスベスト飛散の付近住民被害の際における最大飛距離が 2 km であったことを勘案し、化学物質の環境曝露による影響としての疾病集積をみるために、

集積性を探索する最大の空間サイズを半径 2 km と設定し、ハーバード大学 M. Kulldorff 教授が提供している疾病集積分析ソフト SatScan により分析した。

9. ジクロロメタン取扱事業所における作業環境測定結果について

平成 24 年 6 月から平成 25 年 10 月にかけて、関西労働衛生技術センターが作業環境測定を実施した関西地方のジクロロメタン取扱事業所 9 か所(内訳: 製薬 1、印刷 3、機械・製造 5、単位作業場の広さ:6-217 m²、ジクロロメタンの製造または取扱量: 4-500kg/月)を対象とした。試料の採取方法はテドラバッグ、捕集器具に MSA ポータブルポンプを用いた直接捕集法を用いて行い、条件は吸引流量 0.5L/min、捕集時間 10 分間、捕集量 5L とした。単位作業場所あたりの A 測定の測定点の数は 5-7、サンプリング時間は 60 分、B 測定のサンプリング時間は 10 分とした。分析は日立 263-50 によるガスクロマトグラフィー法を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に従い、大阪市立大学倫理審査委員会の承認を得て行った。(受付番号 2368)。

症例検討については、患者あるいはご家族の同意を得て行った。

地理的集積性に関する研究は大阪府立成人病センター倫理審査委員会悪性新生物患者登録資料利用検討部会によって、申請内容が審査され承認された(承認番号 12-0007)。地理情報を扱う分析に際しては、インターネット接続のないスタンドアロン環境において行い、分析結果に関しても個人の同定ができない形式で公表を行う。

C. 研究結果

1. 印刷労働者における従事期間別胆管がん罹患リスク

従事者コホート全体(胆管がん罹患 17 例)の SIR は 1153(95%信頼区間 672-1847)であった。潜伏期間 3 年とした場合、DCM 使用期間 0 年・DCP 使用期間 1-16 年群(胆管がん罹患 6 例)の SIR は 1655(95%信頼区間 607-3603)、DCM 使用期間 1-5 年・DCP 使用期間 1-16 年群(胆管がん罹患 11 例)の SIR は 1398(95%信頼区間 698-2500)、潜伏期間 5 年とした場合、DCM 使用期間 0 年・DCP 使用期間 1-16 年群(胆管がん罹患 6 例)の SIR は 2024(95%信頼区間 743-4404)、DCM 使用期間 1-5 年・DCP 使用期間 1-16 年群(胆管がん罹患 11 例)の SIR は 1446(95%信頼区間 722-2587)であった。使用洗浄剤を考慮した従事期間を細分化した場合の SIR は、DCM については明らかな量反応関係は観察できなかった。DCP については潜伏期間を 5 年とした場合に従事期間が長いほど SIR が高い傾向がみられたが、統計的に有意ではなかった。また、観察開始年を暦年ごとにずらしていく解析では、1993 年から 2000 年までを観察開始年とするコホートの SIR が 3500 以上と、11985-1992 年および 2001-2012 年を観察開始年とするコホートに比べて高い傾向があった。

2. 職業性胆管癌症例における診断前の臨床経過および臨床病理学的検討

肝機能検査において、就業中の 1 例では γ -GTP 値の持続的上昇が、退職後の 1 例では高値であった γ -GTP 値が低下傾向となり、また、AST 値や ALT 値の上昇がみられた。癌による胆管閉塞を伴わない限局性肝内胆

管拡張像が胆管癌診断の数年前よりみられ、その程度が徐々に増悪した。胆管癌診断前に A19-9 値の上昇がみられた。最終的に胆管狭窄像や腫瘤性病変が出現し、胆管癌と診断された。切除標本の病理学的検討によると、慢性胆管傷害像や biliary intra-epithelial neoplasia や intraductal papillary neoplasm of the bile duct などの前癌病変や早期癌病変が、癌による胆管閉塞を伴わない拡張胆管部を中心に、広範囲の胆管に認められた。

A 社以外の症例では、年齢は 31 歳から 57 歳、全例が男性であった。これら患者は 1,2-dichloro propane あるいは dichlorometane の曝露を受けていた。全例で γ -GTP が高値であった。癌による胆管狭窄を伴わない限局性肝内胆管拡張像は 2 例でみられた。4 例が肝内胆管癌で 5 例が肝門部胆管癌であった。Biliary intraepithelial neoplasia や intraductal neoplasia of the bile duct などの前癌病変や早期癌病変は、病理学的検討が可能であった 4 例全例に認められた。

3. 胆管がん検診の実施および健康状況調査票による健康調査の実施

1) 胆管がん検診（第 1 回）の対象者の選定

① 校正印刷部門元従業員の検診希望の有無の調査

校正印刷部門元従業員名簿 107 名（平成 25 年 7 月 31 日時点）のうち 1,2-ジクロロプロパンが使用されていたのは 2006 年 10 月までと考え 2006 年 11 月以降に大阪・東京・名古屋の校正印刷部門に在籍した従業員（7 名）をまず除いた。対象者は、2006 年 10 月以前に大阪・東京・名古屋校正印刷

部門に在籍していた元従業員 100 名のうち、胆管がん発症者（12 名）、住所不明者（2 名）、他疾患にて死亡者（1 名）の合計 15 名を除く 85 名（対象外 5 名含む）であった。

胆管がん検診（第 1 回）の対象者の選定結果はフローチャート 1（添付 5）に示す。まず、A 社では平成 24 年度においても自主的に胆管がん検診を 2 回施行しており、A 社の名簿をもとに、A 社と研究班の代表研究者である圓藤が連携して元従業員 56 名（対象外 5 名含む）に対して検診希望の有無を調査するために、案内状と確認書を郵送した（フローチャート 1 の B）。受診希望者は 33 名（対象外 5 名含む）、希望しなかった 2 名は他機関にて受診済みであった。24 名が期限までに返信がなかった（最終的には 21 名において返信がなかった）。次に受診希望者 33 名に対して日程調整および同意書に準ずる申込書を送付した（フローチャート 1 の C）。受診可能であったのは 31 名（対象外 4 名含む）、日程が合わず受診不可能であったのは 2 名（対象外 1 名含む）であった。

前述した、期限までに返信がなかった 24 名に対して、研究班の代表研究者である圓藤からのみの案内状を郵送した（フローチャート 1 の E）。受診希望者は 7 名（2 名は B の受診希望者と重複）、希望しなかったのは 2 名、返信がなかったのは 12 名（1 名は B の受診希望者と重複）、宛先不明で返送されてきたのは 3 名であった。結局受診可能であったのは 5 名であった。

さらに、A 社が把握していない元従業員 29 名に対してに対して研究班の代表研究者である圓藤からのみの案内状を郵送した（フローチャート 1 の F）。受診希望者は 6

名、希望しなかったのは5名で、うち1名は他機関にて受診済みのため希望しなかった。返信がなかったのは10名、宛先不明で返送されてきたのは8名であった。結局受診可能であったのは6名であった。

以上より、案内状を郵送した、2006年10月以前に大阪・東京・名古屋校正印刷部門に在籍していた元従業員85名のうち、宛先不明で返送された11名を除き、案内状が届いたと考えられたのは74名であった。受診可能であったのは42名、日程が合わず受診不可能となったのは2名、希望しなかったのは9名、返信がなかったのは21名であった。

② 校正印刷部門現従業員はA社の判断で選定した。

現従業員38名のうち胆管がん発症者(5名)、大阪市大で検診を受診できない者(14名)合計19名を除く19名(対象外3名含む)およびA社が必要と判断した1名の合計20名が選定された。

2) 胆管がん検診(第1回)の実施

校正印刷部門元従業員42名および現従業員20名、合計62名が受診した。

検診結果を以下の6つに分類した。

①腹部エコー(肝・胆・胆管に関する異常所見)、肝機能検査(γ -GPTの上昇など)、腫瘍マーカー(CA19-9、CEAの上昇など)要精査、②腹部エコー(肝・胆・胆管に関する所見)、肝機能検査要経過観察、③腹部エコー(肝・胆・胆管に関する所見)、肝機能検査治療継続、④他所見要精査・要医療、⑤他所見要経過観察、⑥異常なしとし、人数のカウントは①~③は重複がなく①>②>③の順で一番重要な判定の分類にカウントした。同様に④~⑤は重複がなく④>⑤の順

で一番重要な判定の分類にカウントした。

⑥異常なしは①~⑤に該当しない者とした。①~⑥各々、12名、23名、2名、7名、43名、7名であった。①の腹部エコー(肝・胆・胆管に関する所見)、肝機能検査、腫瘍マーカー要精査となった者のうち、7名が大阪市立大学附属病院胆管がん特別外来で別途検診結果の説明を受けた。そのうち、2名が精密検査を受け、胆管がんは認められなかった。

3) 胆管がん検診(第2回)の対象者の選定

① 校正印刷部門元従業員の検診希望の有無の調査

校正印刷部門元従業員名簿(平成25年12月16日時点)108名のうち2006年11月以降に大阪・東京・名古屋の校正印刷部門に在籍した従業員(7名)をまず除いた。対象者は、2006年10月以前に大阪・東京・名古屋校正印刷部門に在籍していた元従業員101名のうち、胆管がん発症者(12名)、住所不明者(13名)、他疾患にて死亡者(1名)の合計26名を除く75名(対象外5名含む)であった。

胆管がん検診(第2回)の対象者の選定結果はフローチャート2(添付6)に示す。まず、A社と研究班の代表研究者である圓藤が連携して元従業員53名(対象外5名含む)に対して検診希望の有無を調査した。尚、この53名のうち1名は他機関を受診していることを事前に把握していたために除外し、案内状、確認書と申込書を52名に郵送した(フローチャート2のBC)。受診希望者は25名(対象外4名含む)、希望しなかったのは4名で、うち3名は他機関にて受診済みのため希望しなかった。30名が期

限までに返信がなかった(最終的には23名において返信がなかった)。実際、受診可能であったのは24名(対象外4名含む)、日程が合わず受診不可能であったのは1名であった。

前述した、期限までに返信がなかった30名に対して、研究班の代表研究者である圓藤からのみの案内状を郵送した(フローチャート2のEG)。受診希望者は5名(2名はBCの受診希望者と重複)、希望しなかったのは2名(1名はBCの受診希望せずと重複)、返信がなかったのは23名(4名はBCの受診希望と重複)であった。結局受診可能であったのは3名であった。

さらに、A社が把握していない元従業員22名に対してに対して研究班の代表研究者である圓藤からのみの案内状を郵送した(フローチャート2のFG)。受診希望者は7名、希望しなかったのは4名、返信がなかったのは11名であった。実際、受診可能であったのは6名、日程が合わず受診不可能であったのは1名であった。

以上より案内状を郵送した2006年10月以前に大阪・東京・名古屋校正印刷部門に在籍していた元従業員は74名で、宛先不明で返送されたものはなく、全員に案内状が届いたと考えられた。受診可能であったのは33名、日程が合わず受診不可能となったのは2名、希望しなかったのは9名、返信がなかったのは30名であった。

② 校正印刷部門現従業員はA社の判断で選定した。

現従業員37名のうち胆管がん発症者(5名)、大阪市大で検診を受診できない者(14名)、2006年11月以降に校正印刷部門に在籍した従業員(2名)合計21名を除く16

名(対象外1名含む)およびA社が必要と判断した2名の合計18名が選定された。

4) 胆管がん検診(第2回)の実施

校正印刷部門元従業員33名および現従業員18名、合計51名が受診した。校正印刷部門元従業員のうち2名が初回であった。

検診結果を第1回と同様に以下の6つに分類した。

①腹部エコー(肝・胆・胆管に関する所見)、肝機能検査、腫瘍マーカー要精査、②腹部エコー(肝・胆・胆管に関する所見)、肝機能検査要経過観察、③腹部エコー(肝・胆・胆管に関する所見)、肝機能検査治療継続、④他所見要精査・要医療、⑤他所見要経過観察、⑥異常なしとした。①~⑥各々、6名、20名、2名、3名、32名、6名であった。①の腹部エコー(肝・胆・胆管に関する所見)、肝機能検査、腫瘍マーカー要精査と判定した中で、総合的に判断した結果、積極的に胆管がんを疑う所見は認められなかった。

5) 健康状況調査票による健康調査の実施

健康状況調査票を作成し健康調査を実施した。対象は平成25年10月17日時点のA社従業員名簿330名(元従業員222名、現従業員108名)のうち、胆管がん検診を受診していない下記に該当する従業員である。

・元従業員は222名のうち胆管がん発症者(12名)、住所不明者(13名)、他疾患にて死亡者(1名)、胆管がん検診受診者(42名)合計68名を除く154名が対象である。この154名の元従業員は①~③の3つに大別される。①校正印刷部門元従業員で受診を希望したが受診不可能であった2名(フローチャート1のD)(添付5)と受診を希

望しなかった9名、(フローチャート1のD) (添付5)、返信のなかった21名(フローチャート1のH) (添付5) 合計32名、②校正印刷部門以外に在籍した元従業員115名のうち、名簿上住所不明であったため1名を除く元従業員114名(フローチャート3のJ) (添付7)、③2006年11月以降に校正印刷部門に在籍した元従業員7名(フローチャート3のK) (添付7)。平成25年10月に健康状況調査票を郵送し、①8名、②38名、③1名から返信があった。宛先不明者は②24名、③2名であった。

以上より、健康状況調査票を郵送した元従業員153名のうち、宛先不明者の26名を除き、健康状況調査票が届いたと考えられたのは127名であった。そのうち健康状況調査票を回収できたのは47名であった。

・現従業員は108名のうち胆管がん発症者(5名)、大阪市大で検診を受診した者(20名)合計25名を除く83名が対象である(フローチャート3のI) (添付7)。現従業員は83名全員から回収できた。

回収できた元・現従業員130名の健康状況調査票からは胆管がんの有病は認められなかった。

4. 胆管癌の臨床(その2)

第1回検診の要約を以下に示す。

2013年7月23日~2013年10月25日の間に61例受診。

- ・ 男性44例、女性17例。
- ・ 年齢： 38.7±10.6歳。
- ・ 勤務期間： 5.7±4.8年
- ・ 主な溶剤(多くの従事者は複数に曝露)： ジクロロメタン、1,2-ジクロロプロパン、ブラクリン、トルエン。
- ・ 血清肝酵素および胆道系酵素： ALT

22.1±18.1 IU/L、ALP 208.8±70.3 IU/L、 γ -GTP 37.7±28.9 IU/L。

- ・ 腫瘍マーカー： CA19-9 6.9±5.5 IU/mL、CEA 1.9±1.3 ng/mL。
- ・ エコーでの肝臓および胆道の異常所見20例(複数の所見をもつ症例あり)： 内訳は、脂肪肝11例、肝内胆管拡張4例、胆嚢ポリープ4例、肝内エコーの不整2例、胆嚢壁肥厚2例、胆嚢結石2例、肝嚢胞1例、胆嚢萎縮1例、肝内胆管癌0例。

5. 塩素系溶剤に曝露させたハムスターモデルの胆管病理

免疫染色標本においても1,2-ジクロロプロパンを投与した個体において胆管増生が認められた。

6. 1,2-Dichloropropane の遺伝毒性および dichloromethane との複合影響に関する検討

1) ラット13週間反復吸入試験

肝臓を用いた検討では、細胞増殖に関連した抗体では、投与に関連した変化は認めなかったものの、肝細胞の核における γ -H2AX のドット状陽性像が観察された。無処置コントロール群においても、ごくわずかに肝細胞および胆管上皮細胞に陽性像が見られたが、肝細胞における陽性像はDCP投与群において増加傾向を示した。胆管上皮細胞については、陽性細胞はごくわずかであり、DCP投与による増加は明らかではなかった。一方、鼻腔および肺の標本においては、Ki67 および γ -H2AX の抗体による陽性像は認めなかった。PCNA では、扁平上皮での陽性像は散見されたが、鼻腔および細気管支上皮細胞における陽性像は一部にのみ見られた。

2) *gpt delta* ラット 4 週間反復経口投与試験

週 7 日の強制経口投与試験を実施中であり、体重については、DCP 投与群で、溶媒群に比較してわずかに増加抑制がみられるものの、いずれの群も有意差は見られず、一般状態は良好である。

3) ハムスター 4 週間反復経口投与試験

肝臓では肝細胞に γ -H2AX 陽性像が散見されたが、肝内胆管上皮細胞には陽性像はほとんど認められなかった。これらの所見は全群においてほぼ同様であり、また、1 週間及び 4 週間投与にも差は認められなかった。陽性対照のラット膀胱腫瘍では、すべてのスライドで腫瘍組織に陽性細胞が観察されたことから、染色条件は適切であったことが確認された。

7. 労災病院病職歴データベースにおける胆管癌と病職歴との関連の解析

4 つに分けた時期別の若年性・非若年性胆管癌の発生状況

1. 全期間及び時期別の平均年齢 (\pm 標準偏差)

- 1) 男性 70 \pm 10 歳 (n=3390)、女性 72 \pm 11 歳 (n=2390) であった。
- 2) 男女とも期間を経るごとに平均年齢が上昇し、一元配置分散分析の結果は有意な増加 ($p<0.001$) であった。

2. 時期別の年齢階級別度数分布

- 1) 男性では 50 歳代未満の比率が減じる一方で、70 歳代以降の比率は増加傾向を認めた。
- 2) 女性では 60 歳未満の世代で比率が減じる一方で、80 歳代以上で比率が上昇し。

3. 若年性 (50 歳未満) と非若年性 (50 歳以上) の比率

1) 男性・女性ともに若年性の比率は時期を経るにつれて減じた。

(1) 男性では 84~90 年度 : 6.2%、91~97 年度 : 4.8%、98~04 年度 : 2.7%、05~12 年度 : 1.6%

(2) 女性では 84~90 年度 : 6.5%、91~97 年度 : 4.1%、98~04 年度 : 2.6%、05~12 年度 : 1.9%

(3) 若年性の比率は男女において大きな差はなかった。

これらの結果は平成 24 年度の班研究報告の結果と同等である。

② 最も長い期間働いた職業の産業・職業分類の分布と若年性発症との関連

1. 最も長い期間働いた職歴について、男女別、期間別に産業分類や職業分類を検討した。

1) 産業大分類]

(1) 男性では

a. 全期間を通じて最も比率が高いのは製造業の 21.8%で、次に分類不能の産業 12.1%、建設業の 11.7%の順であった。

b. 98~04 年度、05~12 年度には、それ以前に比べて胆管癌患者数が倍になっているが、その中で、産業大分類における相対比率が大きく増加しているものはない。建設業、運輸業、卸・小売業は増加傾向を認め、農業、漁業など一次産業は減少傾向を認めた。

(2) 女性では

a. 全期間を通じて最も比率が高いのは分類不能の産業 56.5%で、農業 11.2%、製造業 8.2%の順であった。

b. 男性同様に 98~04 年度、05~12 年度には、それ以前に比べて胆管癌患者数が 2 倍近くになっているが、分類不能の産業が半

数を占め中で、産業大分類における相対比率が大きく増加しているものはない。サービス業は増加傾向を認め、農業、林業、漁業など一次産業は減少傾向を認めた。

2) 職業大分類

(1) 男性では

a.全期間を通じて最も比率が高いのは生産工程・労務作業（製造・制作作業）の15.9%で、次いで分類不能の職業12.1%、農林漁業作業11.7%の順であった。

b.職業別大分類における相対比率は、専門的・技術的業務従事者、事務従事者、製造・制作作業において増加傾向を認め、管理的業務従事者、農林業漁業作業では減少傾向を認めた。

(2) 女性では

a.全期間を通じて最も比率が高いのは分類不能の職業の57.2%Xニ乗で、次いで農林漁業作業11.7%、生産工程・労務作業（製造・制作作業）の7.2%の順であった。

b.職業別大分類における相対比率が一定の増加傾向、減少傾向を認める職業分類はなかった。

3) 期間別の産業中分類別／職業中分類別度数

男女別に期間ごとに産業中分類と職業中分類について度数を記載した。詳細は省略する。

5. 産業大分類・職業大分類と若年性・非若年性発症

1) 産業大分類

(1) 男性では、運輸業や製造業で若年性の非若年性に対する相対比率が高く、建設業で低かったが、有意ではなかった。

(2) 女性では、製造業や卸売・小売業で若年性の非若年性に対する相対比率が高く、分類不能の産業の比率が低くなっており、Xニ乗検定の結果は有意であった ($p < 0.001$)。

2) 職業大分類

(1) 男性では、運輸・通信従事者や定置機関運転・建設機械運転・電気作業員において若年性の非若年性に対する相対比率が高く、管理的業務従事者で低かった。Xニ乗検定の結果は有意であった ($p = 0.008$)。

(2) 女性では、事務従事者で若年性の職業別大分類比率が高く、分類不能の職業で低かった。Xニ乗検定の結果は有意であった ($p < 0.001$)。

③ 有機溶剤使用（推定）の有無と若年性・非若年性発症との関連

6. 製造業において有機溶剤を使用していると推定される者の産業中分類別度数

1) 男性では、有機溶剤使用（推定）ありは全体で244人で、最多は金属製品製造業の79人（32.4%）、次点は一般機械器具製造業の48人（19.7%）であった。

2) 女性では、有機溶剤使用（推定）ありは全体で65人で、最多は衣服・その他の繊維製品製造業の31人（47.7%）、次点は金属製品製造業の16人（24.6%）であった。

7. 有機溶剤使用（推定）の有無別の平均年齢

1) 全体では、有機溶剤使用（推定）あり69.4±9.9歳、有機溶剤使用（推定）なし71.0±10.9歳でt検定で有意差を認めた ($p = 0.014$)。男女別の解析ではそれぞれ有意差は認めなかった。

2) 製造業に限った場合は、逆に有機溶剤使用（推定）ありの方が有機溶剤使用（推定）なしよりも年齢が高い傾向を認め、

特に女性の平均年齢は 有機溶剤使用 (推定) あり 70.0±9.2 歳に対し、有機溶剤使用 (推定) なし 65.9±10.8 歳で有意差を認めた (p=0.007)。

8. 有機溶剤使用 (推定) の有無別の、最も長期に就労した産業・職業への就労年数
就労年数は一般的な意味で、曝露群においては有害要因への曝露期間を示唆する一方で、曝露群・非曝露群における共通の背景要因の一つとして比較すべきものと考え、統計的解析を行った。

1) 全体では、有機溶剤使用 (推定) あり 31.8±11.5 年、有機溶剤使用 (推定) なし 32.5±16.9 年で有意差はなかった。

2) 男性では有意差を認めなかったが、女性では有機溶剤使用 (推定) あり 26.4±11.7 年、有機溶剤使用 (推定) なし 33.0±19.7 年で有意差を認めた (p<0.001)。

3) 製造業に限った場合は、有機溶剤使用 (推定) ありの方が、就労年数が高い傾向を認めたが、有意差はなかった。

8 と 9 の結果より、全産業において男女合わせた全体では就労年数に有意差はないものの、(入院時) 年齢は有機溶剤使用 (推定) ありの方が有意に低いと言える。

9. 有機溶剤使用 (推定) の有無と若年性・非若年性の関連

1) 全体、男性、女性とも X 二乗検定は有意ではなく、有機溶剤使用 (推定) の有無と若年性・非若年性との関連は認められなかった。

2) 製造業に限っても同様の結果であった。

④ その他の胆管癌発症リスクと若年性・非若年性発症との関連

10. 各種生活習慣病関連リスクと若年性・非若年性の関連

1) 喫煙では Brinkman Index (以下 BI) の多寡との関係を見たが、全体、男性、女性とも BI 1~399の方が BI 400 以上よりも若年性の非若年性に対する比率が高く、X 二乗検定の結果はいずれも有意であった。おそらく、BI (喫煙本数×年数) の年数の項が交絡しているためと考える。

2) 飲酒との関連では、全体では通常飲酒よりも常習飲酒家、大酒家になるにつれ、若年性の非若年性に対する比率が増加する傾向を認めたが、有意ではなかった。女性も同様で、女性の場合は有意であった

(p<0.001)。一方、男性では逆に飲酒量が増える群の方が若年性の相対比率は低下する傾向を認めたが有意ではなかった。

3) 肥満との関連では、全体、男性、女性とも肥満なしの方が若年性の比率が高い傾向を認めたが、いずれも有意ではなかった。

4) 糖尿病との関連では、全体、男性、女性とも糖尿病なしの方が若年性の比率が高い傾向を認めたが、いずれも有意ではなかった。

5) その他、高血圧、高脂血症、高尿酸血症との関連も検討したが、全体、男性、女性ともこれら疾患がない方が若年性の比率が高い傾向を認めたもののいずれも有意ではなかった。

6) 上記の生活習慣病は一般的には加齢とともに増加することから、若年者でこれら生活習慣病の有病率が低いことが上記の結果につながっていると考えられた。

11. 胆管がん発症リスクとされる各種疾患の有無と若年性・非若年性との関連

1) 先天性胆管拡張症や膵管胆管合流異常は合わせて 19 人 (うち 3 人は両者を合併) い