

たが、奇形ありの方が若年性の比率が高く、有意であった ($p<0.001$)。

2) 胆道系の先天性奇形を有する胆管癌患者の病職歴データベース上の記録を整理した。男性4名(36歳~75歳、若年性1名)、女性15名(31歳~88歳、若年性4名)で、腫瘍占拠部位は男性は全員が肝外、女性は肝外が12名、2名が肝内、1名が肝内・肝外であった。産業大分類では製造業は皆無で、有機溶剤にを使用したと推測される職歴を有する者はいなかった。男性では4人中2人が、女性では15人中4人が飲酒歴を認めたが、大酒家と推定される者はいなかった。喫煙歴に関しては男性4人中3名が喫煙をし、Brinkman Index (BI) はいずれも900以上であった。女性では2名のみが喫煙をし、BIは400前後であった。その他、胆管癌の発症リスクとされる糖尿病(表中DM)、肥満(Ob)、B型、C型ウイルス慢性肝炎(HBV, HCV)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)の既往を有するものはいなかった。

3) B型慢性肝炎やC型慢性肝炎、原発性胆汁性肝硬変についてはそれら疾患の有無と若年性・非若年性との有意な関連は認められなかった。

4) 肝吸虫は1例あり、年齢72歳で非若年性であったが、X二乗検定は行えなかった。

5) クロウン病や潰瘍性大腸炎もリスク疾患として知られているが、5780例の中には一人も該当者がいなかった。

6) 胆管炎や胆管結石については既述の理由で解析しなかった。

⑤ 腫瘍占拠部位と若年性・非若年性との関連

12. 腫瘍占拠部位(肝内か肝外か)と若年性・非若年性の関連

1) 若年性の比率は肝内の方が肝外より有意に高かった ($p<0.001$)。

2) 男性、女性でも同様に肝内の方が肝外より高く、男性では有意であった ($p=0.042$)。

13. 腫瘍占拠部位と(入院時)年齢の関係

1) 全体では肝内 69.7 ± 10.9 歳、肝外 71.6 ± 10.8 歳で肝内が有意に低かった

($p<0.001$)。この結果は13の結果と相似であった。

2) 男性・女性においても同様に、いずれも有意であった ($p<0.001$)。

14. 腫瘍占拠部位と就労年数の関係

1) 全体では肝内 31.0 ± 16.2 歳、肝外 33.1 ± 16.7 歳で、肝内が有意に短かった

($p<0.001$)。肝内は肝外に比べて短い就労期間で、かつ、より若い年齢で入院しているように考えられる。

2) 男性・女性においても同様に、いずれも有意であった(それぞれ $p<0.001$, $p=0.029$)。

8. 大阪府における胆管がん罹患の地理的集積性の検討

1. 小地域ごとの標準化罹患比

平滑化したSIRを大阪府の地図上に図示したところ、A事業所周辺に特に高いSIRが観測されたということはない。

2. A事業所からの距離と罹患の関係

A事業所から半径1km, 2km, 5km以内と外部のSIRを表1に示した。特に、A事業所に近隣の地域でSIRが有意に高くなっていることはなかった。

3. 胆管がん罹患の集積性の検定

性別および男女計で疾病集積のScan統計量を検討したが、最も高い集積性を示す地域でも $p=0.176$ であり、統計的に有意な

胆管がん罹患の集積は大阪府内では見られなかった（有意水準 $p < 0.05$ ）。

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

9事業所のうち第1管理区分(適切)は6事業所、第2管理区分(なお改善の余地)は1事業所、第3管理区分(適切でない)は2事業所であった。図で示すようにA測定が区分Ⅰのものは7事業所、区分Ⅱのものは2事業所、B測定が区分Ⅰのものは7事業所、区分Ⅲのものは2事業所であった。このうちB測定区分Ⅲのものは第3管理区分とされている。A測定あるいはB測定の区分がⅡあるいはⅢとなるオッズ比は局所排気装置なしの群で3倍、管理区分が2あるいは3となるオッズ比は局所排気装置なしの群で2倍となった。

D. 考察

1. 印刷労働者における従事期間別胆管がん罹患リスク

胆管がん多発事例のみられた印刷会社オフセット校正印刷部門の従事者において、使用洗浄剤を考慮した従事期間別に標準化罹患比（SIR）を計算したところ、全体として1153(95%信頼区間 672-1847)と極めて高いSIRを示したが、DCP曝露ありの集団の中でDCM有無別にはSIRに相違はなかった。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が、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、DCPが原因物質である可能性が示唆された。一方、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、1985-1992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り、この時期にリスクの高い物質を扱った可能性も示唆された。短期間曝露でのリスク増加の特徴が抽出可能な解析法によるアプローチも検討する必要がある。

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

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

胆管がんの早期発見には検診は不可欠である。胆管がん検診の対象者であることおよび検診を実施することの周知が必要であった。胆管がん検診の対象者の選定に関しては、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、原則2006年10月以前に大阪・東京・名古屋校正部に在籍した従業員を対象とした。校正印刷部門元従業員名簿をもとに、まず胆管がん検診希望の有無を調査するために、案内状を郵送した。名簿上住所不明や郵送したが転居のため宛先不明で返送されてきたのが13名あった。連絡のつかない対象者にはご自身が対象者であるとの認識のない者が含まれると考えられる。

胆管がん検診（第1回）は平成25年7月～10月に実施し、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。胆管がん検診（第2回）は平成26年1月～3月に実施し、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。胆管がん検診（第2回）の受診者数は1回目より減ったが、1回目に遠方から受診した者が2回目は受診しな

ったことが挙げられる。一方、2回目実施に初めて受診された元従業員は2名おり、少しでも多くの従業員に検診の意義を周知できたと考える。

検診結果に関して腹部エコー（肝・胆・胆管に関する異常所見：たとえば肝門部胆管拡張）、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）で特に異常があった者に対して要精査と判定した。第1回の検診で要精査と判定した12名のうち、7名が別途検診結果の説明を受け、そのうち2名は大阪市立大学附属病院胆管がん特別外来にて精密検査を施行し、胆管がんは認められなかった。要精査と判定された中で放置している者もいると推測されるが、第1・2回の検診および精査結果を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。しかし今後も早期発見のため検診受診は必要である。労働安全衛生法施行令などが平成25年10月に改正され、1,2-ジクロロプロパンを取り扱う業務が健康管理手帳交付の対象業務となった。交付要件は3年以上従事した経験があることではあるが、該当者は健康管理手帳交付申請をしていただきたいと切に思う。

平成25年10月に実施した元・現従業員の健康状況調査票において、回収できた元従業員47名、現従業員83名合計130名には胆管がんの有病は認められなかった。

元従業員名簿上の222名について、胆管がん発症者（12名）、他疾患にて死亡者（1名）、胆管がん検診受診者（42名）以外、名簿上住所不明や郵送したが転居のため宛先不明で返送されてきたのが40名、返信のない80名の合計120名の健康状況は不明

である。

4. 胆管癌の臨床（その2）

異常所見を認めた20例のうち7例（肝内胆管拡張4例、肝内エコーの不整2例、肝嚢胞1例）は、胆管癌の前癌状態ではないかを考慮する必要があった。

しかし現時点で胆管癌発症例は確認されていない。1996年以前に入社した作業者の群において有意に γ -GTPおよびALTの値が高かった。この群は飲酒回数が多く、アルコール性肝障害をみている可能性もあるが、今後の検診では厳重な観察が求められる。本班の久保正二らの報告によると γ -GTPおよびALTの高値は胆管癌のリスク因子である可能性がある。²⁾ 我々は、この2項目は正常範囲内であっても「高め」の傾向がないか、留意すべきと考えている。

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

病理医と我々の見解は、腫瘍性の変化（あるいは腫瘍の前段階）とは断定できず炎症性変化とも考えられる、であった。

我々の目的である遺伝子解析は、より長期に1,2-ジクロロプロパンを曝露させたハムスターモデルにおいて腫瘍性といえる変化が胆管に確認されなければ難しいと考えられる。同センターにおいて2段階発がん試験（長期曝露）は保留となっている。よって、我々は遺伝子解析を施行していない。今後、腫瘍性といえる変化が確認されれば、ここをmicrodissectionし、遺伝子解析を予定である。

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) γ -H2AXはDNA修復において重要な

役割を果たすヒストン H2A ファミリーの 1 種で、DNA 2 本鎖切断に応答して 139 番目のセリンがリン酸化され γ -H2AX となる。 γ -H2AX は、DNA 損傷のスクリーニングの評価に応用されており、 γ -H2AX を検出されれば DNA 損傷の証拠となると考えられる。したがって、肝臓については、DCP 曝露により肝細胞の γ -H2AX の核内 foci に増加傾向がみられることから、ラットにおいては肝細胞での DNA 二重鎖切断が起こっている可能性が示唆された。一方、鼻腔および肺については、免疫染色による Ki67 および γ -H2AX の陽性像は認められなかったが、細胞増殖がないとは考えにくく、組織の固定条件や脱灰条件の影響による偽陰性の可能性があるため、抗原の賦活化や他の抗体を用いた検討が必要と考えられ、現在条件設定を再検討している。

2) *gpt delta* ラットを用いた経口投与による DCP と DCM の複合曝露の影響を検討中である。本試験により、複合曝露による毒性影響、*in vivo* 遺伝毒性およびこれらの化学物質投与による酵素誘導について有用なデータが得られると考えられる。

3) ハムスターの肝内胆管における DCM あるいは DCP による DNA 損傷の程度を検索する目的で、 γ -H2AX による免疫組織化学染色を行った結果、対照群を含め投与全群において、肝細胞には陽性反応が散見されたものの、胆管上皮細胞には陽性像は認められなかった。

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

男女とも 28 年間の 4 つの期間を通じて、胆管がん患者の入院時平均年齢は上昇しており、50 歳未満と定義した若年性胆管がん

患者の比率が相対的に減少している。この結果は、昨年度の報告¹⁾と同等である。

胆管がん患者数は特に 98 年以降の期間では以前の約 2 倍に増加している。人口の高齢化のほか診断技術の向上も関係していると推測される。

産業分類別にみると、男性では製造業が最も比率が高かったが、胆管がん患者数が全体として 2 倍に増加している中で製造業も 2 倍程度の増加にとどまり、相対比率の増加はみられなかった。このことは特別に製造業で増加していることを示すものではないと考える。一方、職業分類別にみると、男性では、生産工程・労務作業（製造・制作作業）が最も多く、4 期間を通じて増加傾向を認めているが、本検討では母集団の大きさが不明であり、発症率としての議論はできない。なお、女性では分類不能の産業あるいは職業が半分近くを占め、増減傾向を明らかにすることはできなかった。

若年性・非若年性との関連において、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有意であった。また、職業分類でみた場合、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、女性では事務従事者で若年性の職業別大分類別比率が高く、有意であった。これらの結果が意味するところは不明である。

既述の産業、職業で有機溶剤使用の有無を推定し、（入院時）年齢と就労年数を検討したところ、全体としては就労年数に有意差はないものの、年齢は有機溶剤使用（推定）ありの方が有意に低かった。有機溶剤使用（推定）ありの方が同じ就労年数で早く発症すると考えられるが、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。おそらくは50歳までの発症に有機溶剤使用(推定)の影響が現れるほどの使用歴はなかったと推測する。

喫煙や生活習慣病と胆管がん発症との関連では、期待されたような結果は認められなかった。いずれも喫煙年数や加齢との関連があり、これら年数と交絡しているためと推測される。一方、飲酒に関しては飲酒量が多くなるほど入院年齢が若くなる傾向が認められ、リスクとしての飲酒量の影響が窺い知れた。

疾患との関連では、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、原発性胆汁性肝硬変との関連や該当者のいなかった炎症性腸疾患との関連⁹⁾は明らかにできなかった。胆管の慢性の炎症が胆管がんの発症リスクとされるが、病名コードの関連で原発性硬化性胆管炎や胆管結石の影響は評価できなかった。一方、胆道系の先天性奇形の発症への影響が今回の検討でも明らかになった。全症例19例、女性は男性の3倍で、若年性は約4分の1、腫瘍占拠部位は肝外が大半であった。PRTRから推測される有機溶剤を使用した産業についていた者は皆無であった。男性では喫煙が影響した可能性は否めないが、男女ともその他の胆管癌リスクを有するものはないと考えられた。

胆管がんの腫瘍占拠部位については、肝内は肝外に比べて短い就労期間で、かつ、より若い年齢で入院しているように考えられた。研究協力者の金子らが若年性胆管癌115例と最近5年間の病職歴データベース上の非若年性胆管癌患者の病歴を詳細に比較検討した結果、有意差はないものの若年性では肝内胆管～肝門部にかけての発生が

多いとの報告に相応している。久保正二らは問題となったS事業所の胆管癌17症例の臨床病理学的検討を行い、全患者で γ -GTPが高かったこと、腫瘍による閉塞なしに肝内胆管の拡張が5人の患者で認められたこと、手術病理標本の得られた8人全てにおいて胆管の様々な部位に前がん病変や早期がん病変が認められたことを報告している¹¹⁾。これらの結果は手術所見や病理学的所見を含めて、病職歴データベースに収載されている症例について、外科学的・病理学的な視点からのより精緻な検討が必要であることを示唆している。

Jelle Vlaanderenらは、北歐4カ国(フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン)の45年以上の期間における国勢調査の職歴情報とがん登録データを個人IDでリンクすることにより、印刷業における肝臓がん・胆管癌のSIRを検討し、男性では肝内胆管癌のSIRは2.34(95% CI 1.54 to 3.57)であったと報告している。このように職業病として発がんの可能性を探るための基盤整備は残念ながら我が国では進んではない。そのような中で、あくまでも地域医療の中で入院患者のみを対象としたデータベースという限界はあるものの、労災病院病職歴データベースを有効活用することは、この問題に限らず、疾病と職業の関係を明らかにするために益々重要になってくると考える。

8. 大阪府における胆管がん罹患の地理的集積性の検討

大阪府内印刷会社(A事業所)オフセット校正印刷業務従事者における胆管がん多発に関連し、A事業所付近住民への環境曝露の影響は2004-2007年の時点では観測さ

れなかった。胆管がん罹患が原因物質とされる化学物質への長時間かつ高濃度曝露の影響と考えられていることもあり、原因化学物質の近隣環境への影響は比較的小さいと思われる。しかしながら、2008年以降の罹患状況についても随時モニタリングしておく必要があるし、胆管がんだけでなく、他臓器また他疾患などの影響も検討する必要がある。また、地域がん登録資料では職業という項目を収集していないので、今回の分析では環境曝露と職業曝露を完全に切り離すことができなかつたことには留意する必要がある。

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

局所排気装置あるいは密閉装置を用いない場合、ジクロロメタンの気中濃度が上昇し作業環境管理の適切性に影響を与えることが示唆された。

局所排気装置あるいは密閉装置を用いていない事業所⑤ - ⑨を個別に考察したところ、事業所⑤、⑦で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。

事業所⑤では作業頻度が少なく、事業所⑦では作業が断続的であったため測定結果に差が生じたと考えられた。

事業所⑥では機械部品の洗浄作業を行っていたが、洗浄槽から蒸気洗浄槽へ洗浄物を移動する作業工程、また使用量が多く(500kg/月)、作業場が狭小(14 m²)であることが濃度上昇に関与したと考えられた。

事業所⑧では銅線被膜の剥離作業を行っていたが使用量の少なかった(2.5kg/月)ことから濃度上昇が抑制されたと考えられた。

事業所⑨ではウレタン注型器のノズル洗

浄作業を行っていたが使用量や作業頻度が少なく(6kg/月で測定時の作業は1回のみ)、ノズルと廃液容器が接続されていたことから濃度上昇が抑制されたと考えられた。

E. 結論

1. 印刷労働者における従事期間別胆管がん罹患リスク

印刷会社オフセット校正印刷部門の従事者において1153と極めて高いSIRを観察した。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、DCPが原因物質である可能性が示唆されたが、一方1993-2000年観察開始コホートでSIRが高く、短期間曝露でのリスク増加の可能性も示唆された。

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

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。また、有機溶剤の曝露がみられた就業者ではこれらの肝機能検査や画像診断所見の推移を観察することが重要であると考えられた。

大阪のA社の職業性胆管癌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、他の事業場の職業性胆管癌症例でもみられることが多かった。

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

大阪府内の印刷会社(A社)のオフセット校正印刷部門の元・現従業員に胆管がん検診を平成25年7月～10月に第1回(62名受診)、平成26年1月～3月に第2回(51名受診)を実施した。胆管がんは認められなかった。A社の元・現従業員に平成25年

10月に健康状況調査票による健康調査を実施した。健康状況調査票を回収できた130名に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）

色校正室での作業歴があった群、1996年以前に入社した群のいずれにおいても腹部超音波上の異常所見を認める頻度に有意な差はなかった。

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1, 2-ジクロロプロパンを曝露させたハムスターモデルにおける胆管増生を確認した。今後の課題は、胆管増生が前癌病変か否かを検証する事である。

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) DCP 投与ラット肝についても、胆管上皮細胞には γ -H2AXの陽性像は観察されなかったが、肝細胞に対しては陽性像の増加傾向がみられ、軽度ながらDNA二重鎖切断を誘導する可能性が示唆された。今後、これらの化合物を投与した *gpt delta* ラットについて遺伝毒性の有無を検討することが重要と考えられた。一方、DCPまたはDMPを投与したハムスター肝内胆管上皮細胞には γ -H2AXは検出されなかった。臓器ごとの細胞増殖への影響の検索については、更なる条件検討が必要と考えられた。

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

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、胆管がんと職歴との関

係や、発症リスクとされる疾病、生活習慣病との関係等を検討した結果では、1) 経年的にみると胆管癌入院患者は増えているが、若年（50歳未満）発症および有機溶剤使用（推測）製造業において特に胆管癌患者が増えているとは言えないこと、2) 一方で、発症年齢（を示唆する入院年齢）については、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、3) 胆管癌の腫瘍占拠部位については肝内は肝外に比して発症年齢が若かったこと、などが認められた。

8. 大阪府における胆管癌罹患の地理的集積性の検討

現時点で把握可能な地域がん登録資料を用いた2004-2007年時点の状況においては、従業員に胆管癌が多発した印刷会社（A社）の近隣への環境曝露の影響はみられなかった。

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

作業環境測定時の使用量、作業頻度、単位作業場の広さ等の影響はあるものの、管理区分を適切に維持するには局所排気装置や密閉等の設備が必要であると考えられた。局所排気装置が設置されている場合でも不適切な設置例や、送風機・気流の影響を受けている場合もありB測定において高値となる例も見られた。

平成24年7月1日からは局所排気装置またはプッシュプル型換気装置以外の多様な発散防止抑制装置の導入の特例が認められているが、局所排気装置を含め作業場の適切な管理維持を行うには衛生管理者・産業医の定期的な巡視を含め労働安全衛生法の順守が必要である。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Yamada Kumagai S, Nagoya T, Endo G: Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma. J Occup Health 2014; (in press)
2. Kubo S, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nishioka T, Nozawa A, Kinoshita M, Hamano G, Nakanuma Y, Endo G. Changes in laboratory test results and diagnostic imaging presentation before the detection of occupational cholangiocarcinoma. J Occup Health 2014; (in press)
3. Kubo S, 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, Endo G. Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 Jan 13. doi: 10.1002/jhbp.86. [Epub ahead of print]
4. Utada M, Ohno Y, Tamaki T, Sobue T, Endo G. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 圓藤吟史: 印刷工場で多発した胆管がん. Medical Practice 2013; 31(2): 320-321.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
- 学会発表
1. 佐藤保則, 久保正二, 中沼安二:印刷事業場で発生した胆管癌事例におけるDNA損傷の検討. 第49回日本肝臓学会総会 東京都 2013.6.6(肝臓 2013; 54(Suppl.3): PageA747.)
 2. 竹村茂一, 浦田順久, 久保正二:環境暴露による発癌が疑われた若年性多発胆管癌の臨床像. 第49回日本肝臓学会総会 東京都 2013.6.6 (肝臓 2013; 54(Suppl.3): PageA30.)
 3. 久保正二:胆管癌診療のトピックスー印刷事業場での胆管癌集中発生を含めてー.第30回日本胆膵病態・生理研究会 仙台 2013.6.22.
 4. 浦田順久, 竹村茂一, 坂田親治, 西岡孝芳, 野沢彰紀, 木下正彦, 濱野玄弥, 廣橋一裕, 中沼安二, 久保正二. オフセット校正印刷会社従業員にみられた胆管癌外科治療例.第68回日本消化器外科学会総会 宮崎 2013.7.19
 5. 佐藤保則, 久保正二, 中沼安二:印刷事業場で発生した胆管癌の発癌機序に関する免疫組織化学的検討. 第24回日本消化器癌発生学会総会 金沢市 2013.9.5-6.
 6. 久保正二:新たな職業癌:印刷労働者にみられた胆管癌多発事例. 第24回日本消化器癌発生学会総会 金沢市 2013.9.5-6.
 7. 佐藤保則, 久保正二, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二:肝胆道系でのジクロロメタン代謝関連酵素の発現と胆管癌の発癌.第49回日本胆道学会学術集会 千葉 2013.9.19.
 8. 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治, 浦田順久, 西岡孝芳, 野沢彰紀, 木下正彦, 濱野玄弥, 中沼安二, 圓藤吟史:環境からのがんとその対応 印刷労働者にみられた胆管癌多発事例. 日本癌治療学会誌 2013; 48(3):607. 京都市 2013.10.24-26.
 9. 圓藤吟史:わが国の産業中毒の最新トピック 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ならびに労働衛生対策.第61回日本職業・災害医学会. 東京都千代田区 2013.11.30-12.1(日本職業・災害医学会誌 2013; 61 巻臨増: 61.)
 10. 土井悠子, 秋山真弓, 沼野琢旬, 古川文夫, 小川久美子, 西川秋佳, Dichloromethane と 1,2-dichloropropane のハムスター肝胆膵における細胞増殖活性の検討, 第20回日本がん予防学会(2013.7 東京)
 11. 久保田昌詞, 金子麗奈, 佐藤譲. (独)労働者健康福祉機構入院患者病職歴データベースにおける印刷業の胆管癌症例.

日本産業衛生学会近畿地方会. 2013年
11月2日.京都.

12. Ito Y, Nakaya T, Ioka A, Nakayama T,
Tsukuma H: Investigating spatial
clusters of cancer incidence in Osaka
Prefecture, Japan: An application of
GIS for Cancer Control. In: IGU
Kyoto Regional Conference: 4-9 Aug.
2013; Kyoto, Japan; 2013.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

1. 印刷労働者における従事期間別胆管がん罹患リスク

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

胆管がん多発事例のみられた印刷会社オフセット校正印刷部門の従事者において、使用洗剤を考慮した従事期間別に標準化罹患比（SIR）を計算した。

オフセット校正印刷業務に従事した従業員 101 名を対象とし、観察開始は 1985 年 1 月またはそれ以降入社年月、観察終了は 2012 年 12 月またはそれ以前の胆管がん罹患年月とした。期待罹患数の計算には、宮城、山形、福井、長崎の地域がん登録のデータを基にした性年齢別罹患率全国推計値を使用した。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。2 種の洗剤（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用いて、SIR を算出した。潜伏期間は 0 年、3 年、5 年の 3 通りを設定した。

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、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。使用洗剤を考慮した従事期間を細分化すると、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有意差はなかった。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。短期間曝露でのリスク増加の特徴が抽出可能な解析法によるアプローチも検討する必要がある。

A. 研究目的

大阪府の印刷会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。

B. 研究方法

<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。

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に従い、大阪市立大学医学部倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

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（表 1）。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(表2)。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(表3)。

D. 考察

胆管がん多発事例のみられた印刷会社オフセット校正印刷部門の従事者において、使用洗浄剤を考慮した従事期間別に標準化罹患比(SIR)を計算したところ、全体として1153(95%信頼区間672-1847)と極めて高いSIRを示したが、DCP曝露ありの集団の中でDCM有無別にはSIRに相違はなかった。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が、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、DCPが原因物質である可能性が示唆された。一方、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、1985-1992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り、この時期にリスクの高い物質を扱った可能性も示唆された。短期間曝露でのリスク増加の特徴が抽出可能な解析法によるアプローチも検討する必要がある。

E. 結論

印刷会社オフセット校正印刷部門の従事者において1153と極めて高いSIRを観察した。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、DCPが原因物質である可能性が示唆されたが、一方1993-2000年観察開始コホートでSIRが高く、短期間曝露でのリスク増加の可能性も示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Utada M, Ohno Y, Tamaki T, Sobue T, Endo G. 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.

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1 印刷労働者における DCM および DCP への曝露有無別にみた SIR

Cumulative exposure (years)		Both sexes (n=101)					
		Person- year	Observed	Expected	SIR	95%CI	
DCM	DCP					Lower	Upper
Lag time=0 year							
0	0	174.1	0	0.000692	0	-	-
0	1-16	681.2	6	0.005577	1075.9	394.8	2341.8
1-5	1-16	548.2	11	0.008470	1298.7	648.3	2323.7
Total		1403.5	17	0.014739	1153.4	671.9	1846.7
Lag time=3 year							
0	0	762.9	0	0.003243	0	-	-
0	1-16	266.0	6	0.003625	1655.4	607.5	3603.0
1-5	1-16	374.7	11	0.007871	1397.5	697.6	2500.5
Total		1403.5	17	0.014739	1153.4	671.9	1846.7
Lag time=5 year							
0	0	909.7	0	0.004166	0	-	-
0	1-16	169.2	6	0.002965	2023.5	742.6	4404.3
1-5	1-16	324.7	11	0.007609	1445.7	721.7	2586.8
Total		1403.5	17	0.014739	1153.4	671.9	1846.7

表2 印刷労働者における DCM および DCP への曝露期間別にみた SIR

Cumulative exposure (years)		Both sexes (n=101)					
		Person- year	Observed	Expected	SIR	95%CI	
DCM	DCP					Lower	Upper
Lag time=0 year							
0	0	174.1	0	0.000692	0	-	-
0	1-2	377.2	0	0.001627	0	-	-
0	3-4	138.0	0	0.000865	0	-	-
0	5-6	104.0	0	0.003021	0	-	-
0	7-8	43.1	5	0.000042	120103.2	38997.1	280280.7
0	9-10	18.9	1	0.000022	44447.8	1125.3	247647.3
0	11-12	0	0	-	-	-	-
0	13-14	0	0	-	-	-	-
0	15-16	0	0	-	-	-	-
1-3	0	0	0	-	-	-	-
1-3	1-2	191.5	0	0.006017	0	-	-
1-3	3-4	79.8	0	0.000223	0	-	-
1-3	5-6	8.0	0	0.000013	0	-	-
1-3	7-8	18.5	0	0.000040	0	-	-
1-3	9-10	10.5	1	0.000028	35650.6	902.6	198632.5
1-3	11-12	4.6	1	0.000015	66381.9	1680.7	369856.0
1-3	13-14	6.9	1	0.000013	78558.2	1988.9	437698.1
1-3	15-16	0	0	-	-	-	-
4-5	0	0	0	-	-	-	-
4-5	1-2	0	0	-	-	-	-
4-5	3-4	33.8	0	0.000099	0	-	-
4-5	5-6	31.6	2	0.000077	25855.4	3131.2	93398.7
4-5	7-8	45.3	2	0.000318	6296.1	762.5	22743.6
4-5	9-10	47.3	2	0.000327	6119.6	741.1	22106.1
4-5	11-12	22.8	0	0.000204	0	-	-
4-5	13-14	19.0	1	0.000247	4049.5	102.5	22562.6
4-5	15-16	28.7	1	0.000849	1177.6	29.8	6561.3

Lag time=3 year							
0	0	762.9	0	0.003243	0	-	-
0	1-2	110.1	0	0.000673	0	-	-
0	3-4	79.8	2	0.000767	2608.2	315.9	9421.9
0	5-6	55.5	1	0.002145	466.3	11.8	2597.8
0	7-8	14.5	2	0.000031	64288.2	7785.7	232231.1
0	9-10	6.1	1	0.000009	112886.1	2858.1	628960.9
0	11-12	0	0	-	-	-	-
0	13-14	0	0	-	-	-	-
0	15-16	0	0	-	-	-	-
1-3	0	0	0	-	-	-	-
1-3	1-2	153.4	1	0.005782	172.9	4.4	963.6
1-3	3-4	21.7	1	0.000056	17880.6	452.7	99624.3
1-3	5-6	17.5	0	0.000036	0	-	-
1-3	7-8	9.5	1	0.000029	33961.5	859.8	189221.3
1-3	9-10	3.6	1	0.000011	94371.7	2389.3	525805.5
1-3	11-12	2.0	0	-	0	-	-
1-3	13-14	3.9	1	0.000013	78558.2	1988.9	437698.1
1-3	15-16	0	0	-	-	-	-
4-5	0	0	0	-	-	-	-
4-5	1-2	0	0	-	-	-	-
4-5	3-4	12.2	1	0.000064	15668.2	396.7	87297.7
4-5	5-6	63.7	2	0.000500	3997.9	484.2	14441.6
4-5	7-8	23.6	1	0.000124	8070.9	204.3	44968.2
4-5	9-10	30.6	0	0.000349	0	-	-
4-5	11-12	8.2	1	0.000118	8464.9	214.3	47163.4
4-5	13-14	8.0	0	0.000175	0	-	-
4-5	15-16	16.7	1	0.000614	1628.6	41.2	9073.8

Lag time=5 year								
0	0	909.7	0	0.004166	0	-	-	-
0	1-2	83.4	2	0.000716	2795.1	338.5	10096.8	
0	3-4	48.6	1	0.000940	1064.0	26.9	5928.1	
0	5-6	26.5	0	0.001288	0	-	-	-
0	7-8	8.5	2	0.000013	151902.3	18396.2	548723.1	
0	9-10	2.1	1	0.000008	118697.3	3005.2	661339.2	
0	11-12	0	0	-	-	-	-	-
0	13-14	0	0	-	-	-	-	-
0	15-16	0	0	-	-	-	-	-
1-3	0	0	0	-	-	-	-	-
1-3	1-2	137.3	3	0.005639	532.0	109.7	1554.6	
1-3	3-4	50.6	1	0.000290	3453.8	87.4	19243.1	
1-3	5-6	9.5	1	0.000029	33958.9	859.8	189206.7	
1-3	7-8	3.6	1	0.000011	94429.4	2390.8	526126.9	
1-3	9-10	2.0	0	-	0	-	-	-
1-3	11-12	2.0	0	0.000004	0	-	-	-
1-3	13-14	1.9	1	0.000009	111220.0	2815.9	619678.1	
1-3	15-16	0	0	-	-	-	-	-
4-5	0	0	0	-	-	-	-	-
4-5	1-2	0	0	-	-	-	-	-
4-5	3-4	30.7	1	0.000246	4057.7	102.7	22608.1	
4-5	5-6	23.6	1	0.000124	8070.0	204.3	44963.4	
4-5	7-8	30.6	0	0.000349	0	-	-	-
4-5	9-10	8.2	1	0.000118	8464.7	214.3	47162.1	
4-5	11-12	8.0	0	0.000175	0	-	-	-
4-5	13-14	8.0	0	0.000223	0	-	-	-
4-5	15-16	8.7	1	0.000391	2559.6	64.8	14261.4	

表 3 観察開始年暦年別コホートにおける SIR

Year	Both sexes						
	n	Person-year	Observed	Expected	SIR	95%CI	
						Lower	Upper
1985	7	163.4	2	0.001534	1303.7	157.9	4709.5
1986	10	237.0	2	0.007549	264.9	32.1	957.0
1987	12	279.0	2	0.007865	254.3	30.8	918.6
1988	14	306.3	4	0.007914	505.4	137.7	1294.1
1989	17	346.6	6	0.007991	750.9	275.6	1634.3
1990	20	390.6	7	0.008154	858.5	345.2	1768.9
1991	20	370.5	7	0.007914	884.6	355.6	1822.5
1992	22	391.7	8	0.007942	1007.3	434.9	1984.7
1993	21	349.4	9	0.002438	3691.0	1687.8	7006.7
1994	25	393.2	11	0.002571	4278.3	2135.7	7655.0
1995	22	317.3	11	0.002308	4765.7	2379.0	8527.2
1996	23	301.1	12	0.002182	5498.5	2841.1	9604.7
1997	27	369.6	12	0.002161	5553.8	2869.7	9701.4
1998	33	448.4	11	0.002321	4739.0	2365.7	8479.3
1999	31	391.8	12	0.002053	5845.4	3020.4	10210.7
2000	30	352.3	12	0.002909	4125.5	2131.7	7206.4
2001	33	359.4	11	0.004090	2689.7	1342.7	4812.6
2002	37	371.1	11	0.005338	2060.6	1028.6	3687.0
2003	37	335.2	11	0.005095	2158.9	1077.7	3862.8
2004	35	289.1	9	0.004822	1866.6	853.5	3543.3
2005	32	243.3	7	0.004427	1581.3	635.8	3258.1
2006	35	232.2	7	0.004139	1691.1	679.9	3484.4
2007	39	220.8	6	0.003809	1575.1	578.0	3428.4
2008	39	187.7	5	0.003372	1482.7	481.4	3460.1
2009	40	153.0	5	0.002906	1720.4	558.6	4014.8
2010	39	110.6	5	0.002340	2137.1	693.9	4987.3
2011	33	64.7	3	0.001677	1789.0	368.9	5228.2
2012	32	30.7	3	0.000771	3891.0	802.4	11371.1

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. 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

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)

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)

研究要旨

大阪 S 事業場の職業性胆管癌 2 例の胆管診断前の臨床検査値と画像診断所見を検討したところ、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。また、有機溶剤の曝露がみられた就業者ではこれらの肝機能検査や画像診断所見の推移を観察することが重要であると考えられた。(2) 全国での職業性胆管癌 9 例 (大阪の S 事業場以外) の臨床病理学的所見と検討したところ、大阪の S 事業場の職業性胆管癌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、他の事業場の職業性胆管癌症例でもみられることが多かった。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

(1) 大阪の印刷事業場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。

(2) 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。

いずれの研究においても患者あるいはご家族の同意を取得するとともに、大阪市立大学倫理委員会の承認のもとに研究を遂行した。

C. 研究結果

(1) 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瘍性病変が出現し、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 intraepithelial 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。

(2) 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。

E. 結論

(1) 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。また、有機溶剤の曝露がみられた就業者ではこれらの肝機能検査や画像診断所見の推移を観察することが重要であると考えられた。(2) 大阪の S 事業場の職業性胆管癌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、他の事業場の職業性胆管癌症例でもみられることが多かった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 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.
- ② Kubo S, 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, Endo G. Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Jan 13. doi: 10.1002/jhbp.86. [Epub ahead of print]
- ③ 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.
- ④ 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.
- ⑤ 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.
- ⑥ 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.
- ⑦ 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.
- ⑧ Kubo S, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nishioka T, Nozawa A, Kinoshita M, Hamano G, Nakanuma