

5) A社在職中にアルコールを飲んでいました方にお尋ねします。

はい・いいえのいずれかに○をしてください。

- |                            |    |   |     |
|----------------------------|----|---|-----|
| ①現在と比べて、在職中は酔いやすかった。       | はい | ・ | いいえ |
| ②現在と比べて、在職中は赤くなりやすかった。     | はい | ・ | いいえ |
| ③現在と比べて、在職中は飲みたい気分にならなかった。 | はい | ・ | いいえ |
| ④現在と比べて、在職中は飲みたくても飲めなかった。  | はい | ・ | いいえ |

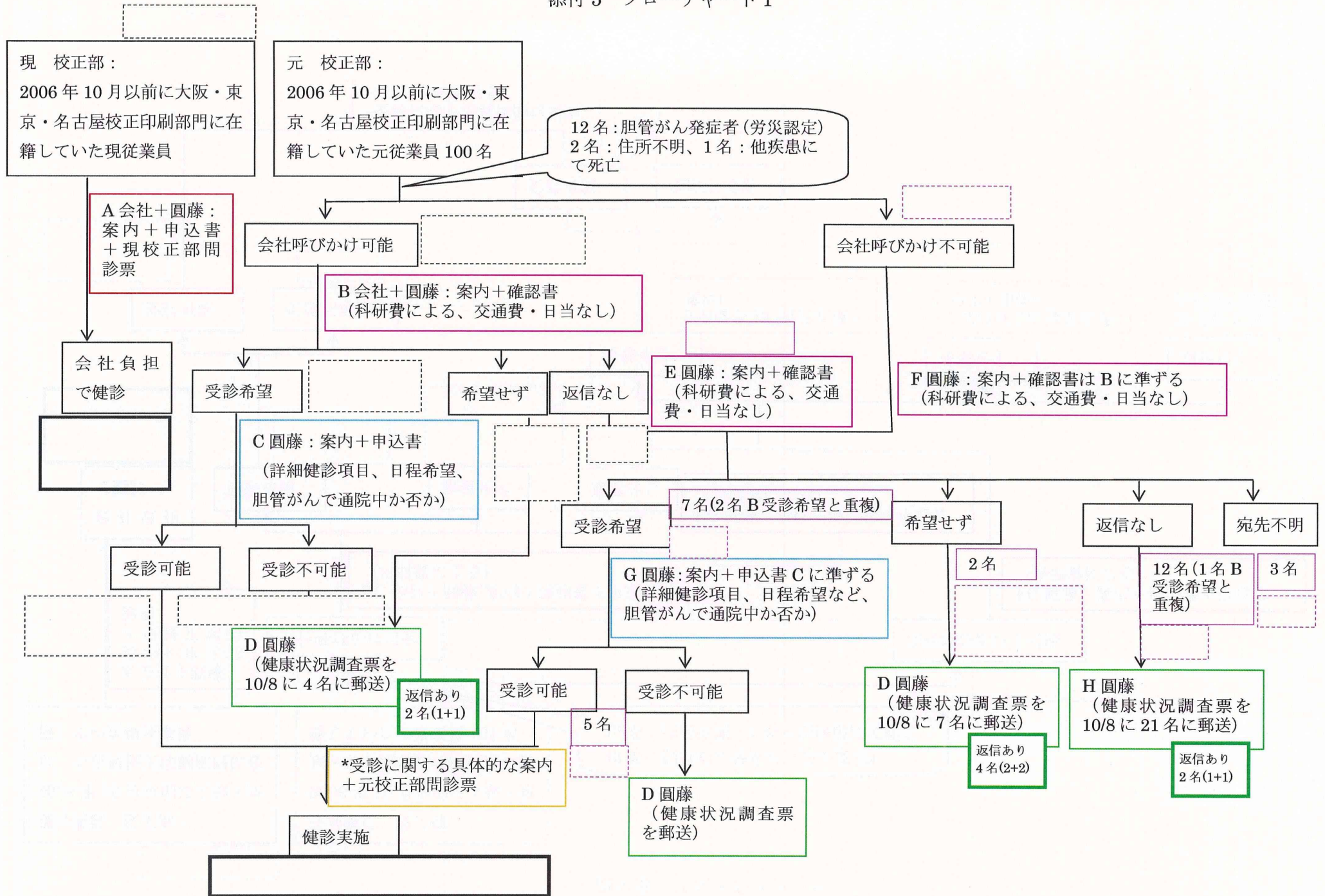
質問は以上です。

記入漏れがないか今一度お確かめください。

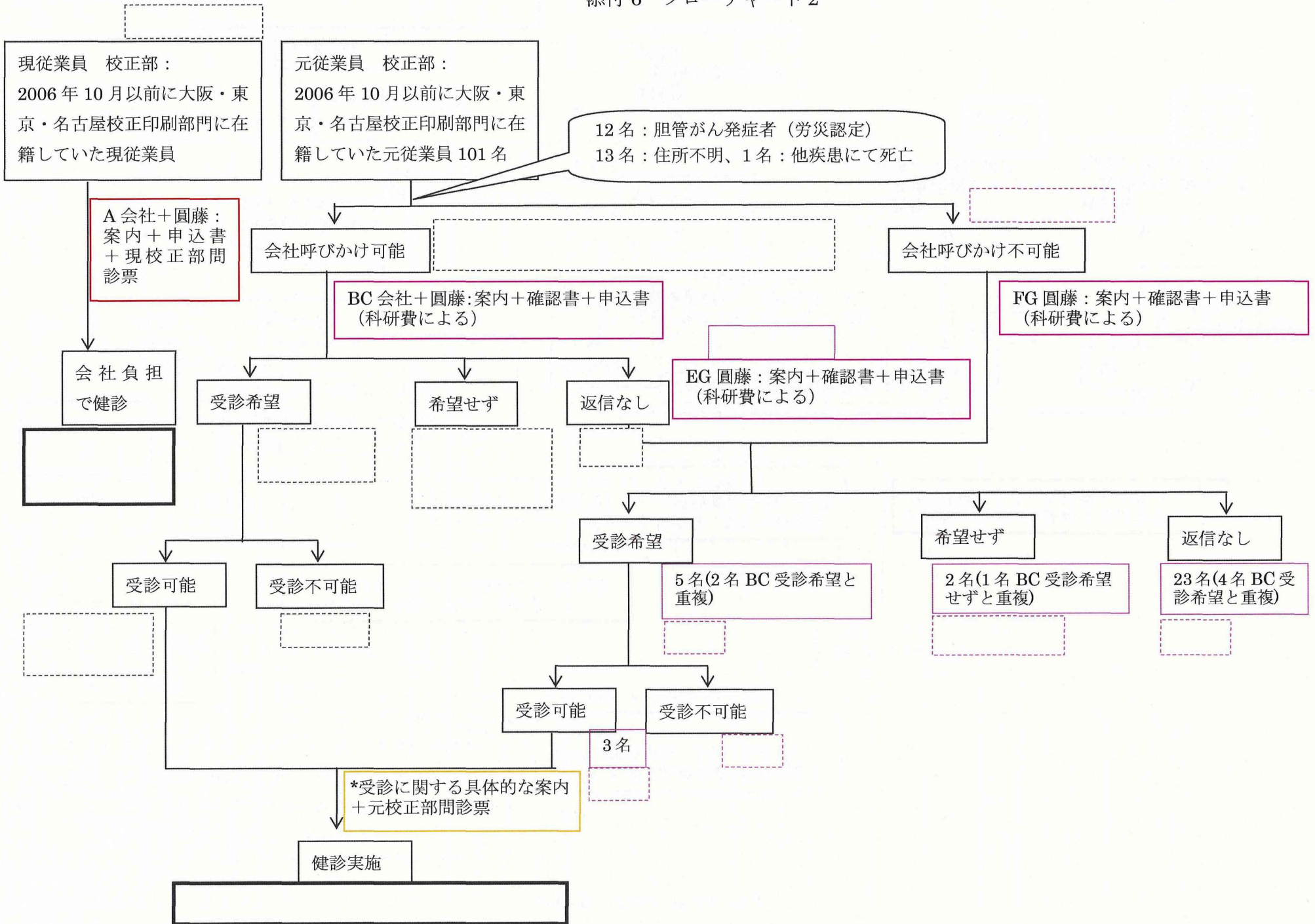
同封の返信用封筒にて **10/22 まで**にご返送ください。

ご協力ありがとうございました。

添付5 フローチャート1



添付6 フローチャート2

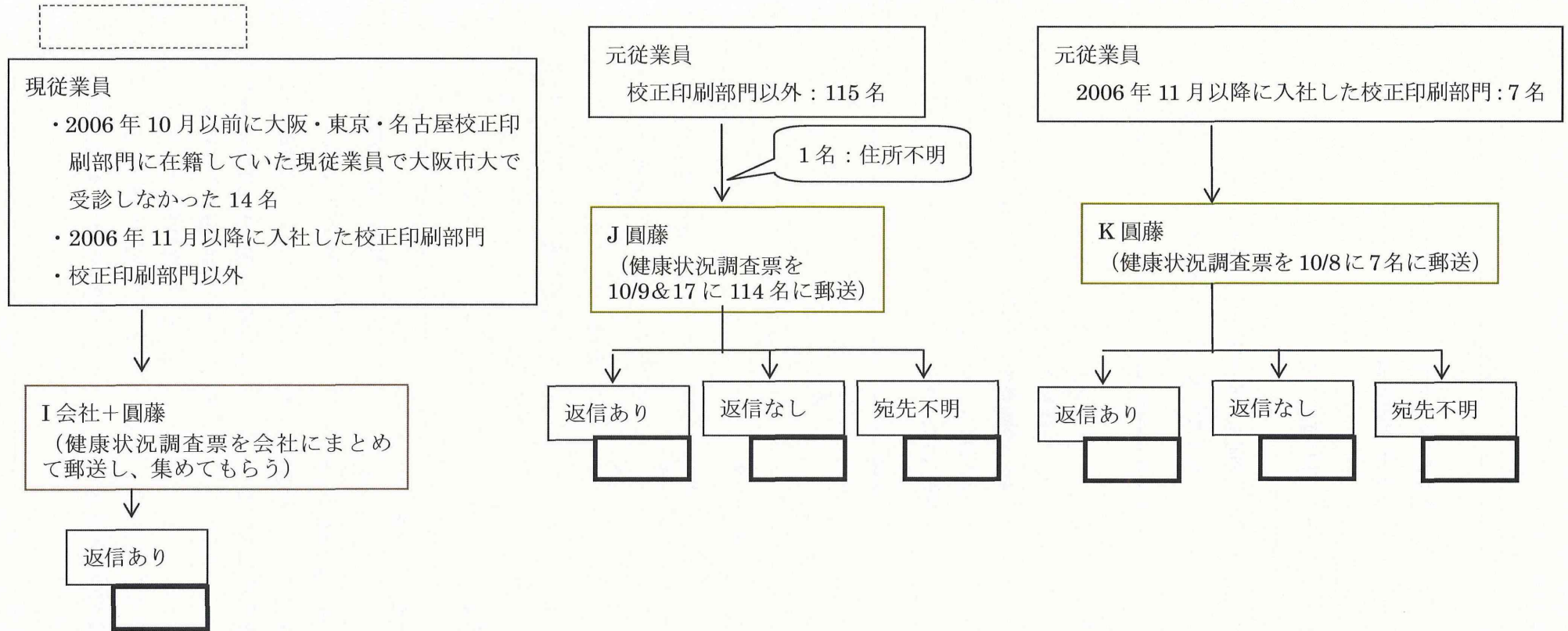




添付7 フローチャート3

健康状況調査票発送状況 (D、H以外)

3



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. 胆管癌の臨床 (その2)

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)

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)

研究要旨

前年度の本研究班の調査によりジクロロメタンおよび1,2-ジクロロプロパンがこの疾患の新たな(かつ最悪の)リスク因子として認知されるようになった。我々は、前年度より胆管癌特別外来において化学物質全般への曝露歴がある症例への診療を行なってきた。今年度、我々は胆管癌検診外来を新たに開設し、肝臓専門医が主に大阪市S社校正部の従業員を対象に診療を行なっている。本稿では、当院における胆管癌検診の現状について記載した。

A. 研究目的

胆管癌検診の開設

2013年7月、我々は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。

B. 研究方法

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。

C. 研究結果

第1回検診の要約を以下に示す。また、作業環境別および入社年度別の要約を表1、

表2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、 $\gamma$ -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。

表 1. 胆管癌検診の要約

A. 従事環境別\*

	色校正室	その他
例数	44	17
男性数 (%)	36 (81.8) †	8 (47.1)
年齢 (歳)	37.0±8.4	43.5±14.1
勤務期間 (年)	5.7±5.1	5.5±4.0
飲酒回数/週	1.6±2.3	2.4±2.7
ALT, IU/L, (13-33)	20.0±9.2	27.6±30.9
ALP, IU/L, (115-359)	213.4±75.0	196.8±56.7
γ-GTP, IU/L, (5-60)	34.6±23.5	45.6±39.4
CA19-9, IU/mL, (0-37)	7.2±5.9	6.1±4.2
CEA, ng/mL, (0.0-5.0)	1.9±1.3	2.0±1.6
HBc 抗体陽性数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
HCV 抗体陽性数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
US 上、肝胆道に異常有する数 (%)	6 (13.6)	1 (5.9)

\*胆管癌発症は色校正室作業者に集中、との見解による。

( ) 内は正常値

P<0.05: †Fisher の正確検定。

表 2. 胆管癌検診の要約

A. 入社年度別\*\*

	1996 年以前	1997 年以降
例数	10	51
男性数 (%)	10 (100) †	34 (67)
年齢 (歳)	45.9±12.1 ¶	37.4±9.8
勤務期間 (年)	7.5±7.1	5.3±4.2
飲酒回数/週	4.0±3.1 ¶	1.4±2.0
ALT, IU/L, (13-33)	39.9±36.2 ¶	18.6±8.9
ALP, IU/L, (115-359)	206.8±53.8	209.2±73.5
γ-GTP, IU/L, (5-60)	72.6±29.5 ¶	30.8±23.5
CA19-9, IU/mL, (0-37)	6.2±4.3	7.0±5.7
CEA, ng/mL, (0.0-5.0)	2.2±1.8	1.9±1.3
HBc 抗体陽性数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
HCV 抗体陽性数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
US 上、肝胆道に異常有する数 (%)	0 (0.0)	7 (13.7)

\*\*胆管癌発症は'96 年頃の作業者に集中、との見解による。( ) 内は正常値

P<0.05: †Fisher の正確検定。

¶ Mann-Whitney U 検定。

#### D. 考察

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。

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 $\gamma$ -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 $\gamma$ -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。<sup>2)</sup>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。

文献

- 1) *Occup Environ Med* 2013;70:508-10.
- 2) *日本消化器病学会雑誌* 2014 ; 111 : 500-9.
- 3) *Chem Res Toxicol* 1994 ; 7 : 291-6.
- 4) *衛生試験所報告* 1995 ; 113 : 51-7.

#### E. 結論

第1回検診を受けた61名において胆管癌

と診断された症例はなかった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### 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

#### 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

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)

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、Thuong Thi Van Thuy、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)

#### 研究要旨

前年度の本研究班の調査によりジクロロメタンおよび1,2-ジクロロプロパンがこの疾患の新たな(かつ最悪の)リスク因子として認知されるようになった。同じ曝露条件においても胆管癌を発症していない労働者が存在することから、胆管癌発症への遺伝的因子の関与が考えられる。そこで、我々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増生を確認した。

#### A. 研究目的

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。

#### B. 研究方法

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。<sup>3-4)</sup> 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。



### C. 研究結果

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 (図 1)。

### D. 考察

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、遺伝子解析をする予定である。

### E. 結論

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。

### 文献

- 1) Occup Environ Med 2013;70:508-10.
- 2) 日本消化器病学会雑誌 2014 ; 111 : 500-9.
- 3) Chem Res Toxicol 1994 ; 7 : 291-6.
- 4) 衛生試験所報告 1995 ; 113 : 51-7.

### F. 健康危険情報

特になし

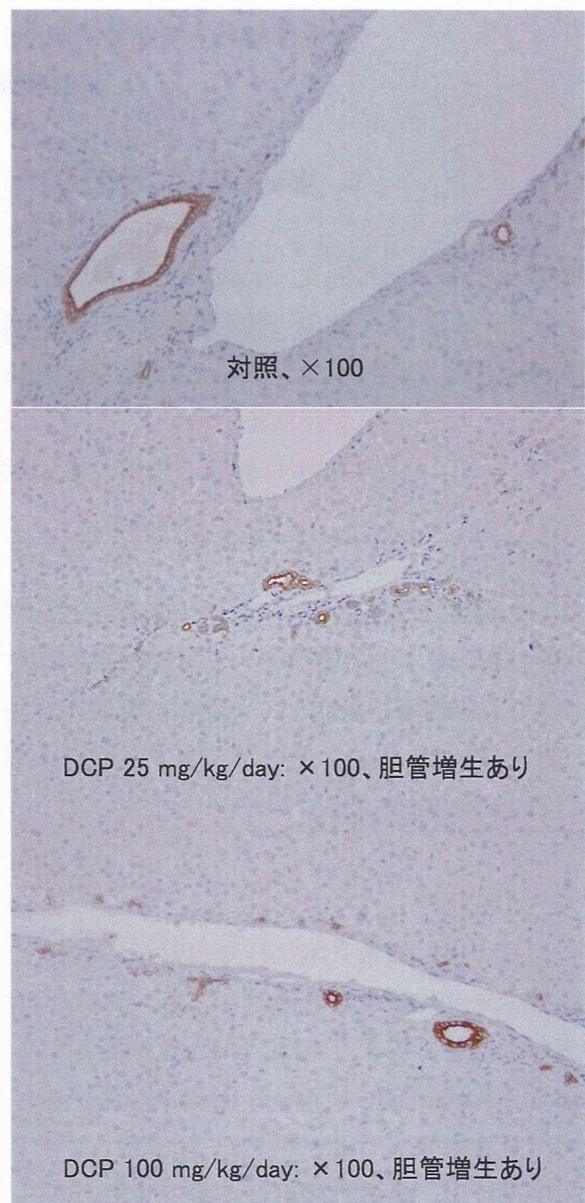


図 1. 1,2-ジクロロプロパン(DCP)投与ハムスターモデルの肝 Cytokeratin 7 免疫組織染色。4 週における対照との比較。

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

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

研究分担者 西川 秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター)

研究協力者 小川 久美子 (国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

チョウ ヨンマン (国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

豊田 武士 (国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

研究要旨

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である 1,2-dichloropropane (DCP) と dichloromethane (DCM) については、ラットおよびマウスでの発がん性が検討されているが、いずれも胆管上皮への発がん性は確認されていない。本研究では、これらの化合物の各標的臓器での細胞増殖活性や DNA 損傷への影響について、既存のサンプルを用いた Ki67、 $\gamma$ -H2AX などの免疫組織化学的検討および *gpt delta* ラットを用いた *in vivo* 遺伝毒性に関する検討を行い、本剤の発がん機序に関するデータを得ることを目的としている。これまでに、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。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であった。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子変異の有無を検討することが重要と考えられた。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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  $\gamma$ -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。

## C. 研究結果

### 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  $\gamma$ -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 (Figure 1)。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 (Figure 2)。一方、鼻腔および肺の標本においては、Ki67 および  $\gamma$ -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

Figure 3 に示すプロトコールに沿って、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 (Figure 4)、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  $\gamma$ -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。

#### D. 考察

1)  $\gamma$ -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  $\gamma$ -H2AX となる。 $\gamma$ -H2AX は、DNA 損傷のスクリーニングの評価に応用されており、 $\gamma$ -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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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、 $\gamma$ -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。

#### E. 結論

DCP 投与ラット肝についても、胆管上皮細胞には  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

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)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



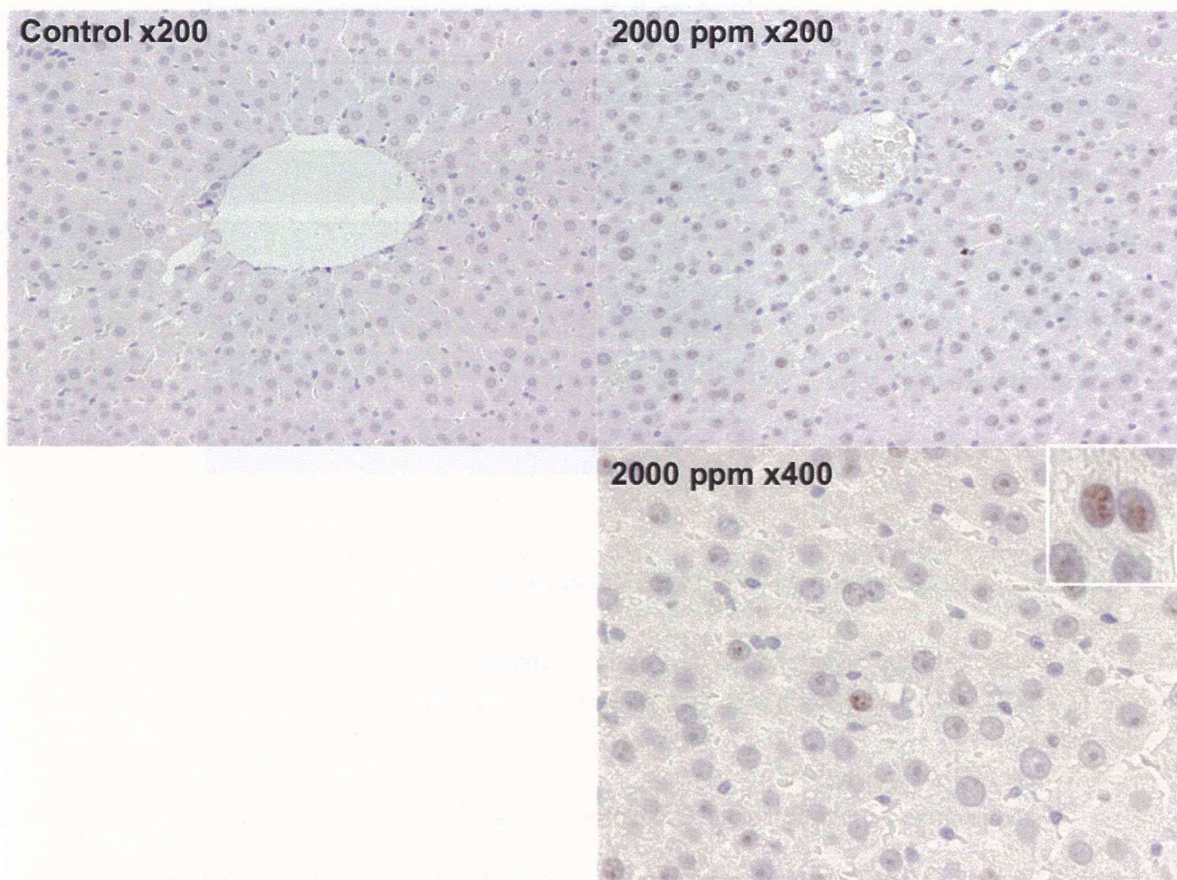


Figure 1. Representative observations of immunohistochemical staining of  $\gamma$ -H2AX in liver of rats treated with DCP

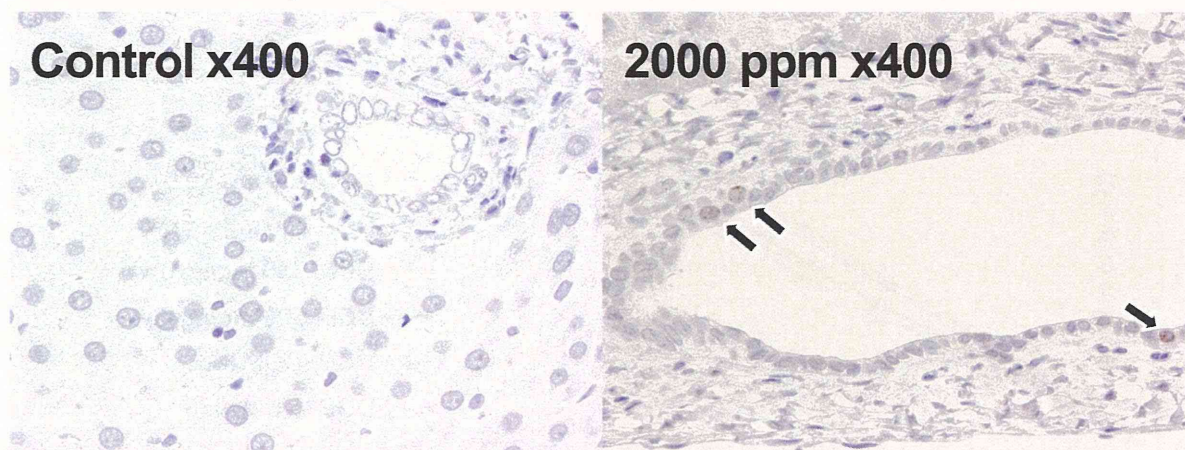
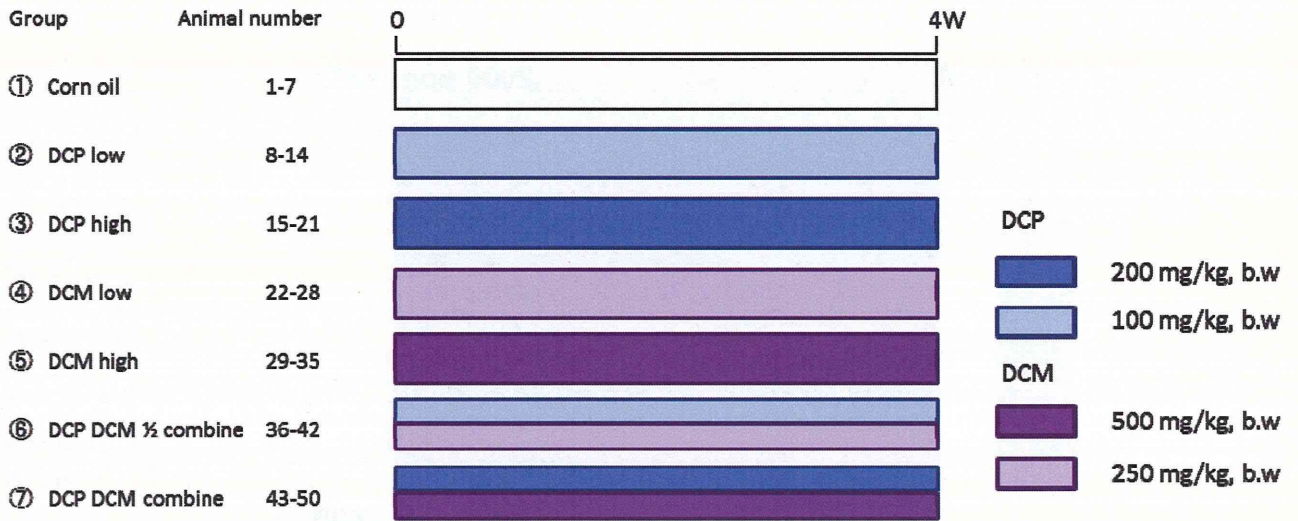


Figure 2. Representative observations of immunohistochemical staining of  $\gamma$ -H2AX in intrahepatic bile duct of rats treated with DCP





Animal : 6-week-old male *gpt* delta rat

Test chemicals : 1,2-Dichloropropane(DCP), Dichloromethane (DCM)

Treatment :

DCP; 100 or 200 mg/kg, b.w. ig, 7 days/week in 5ml/kg, b.w corn oil.

DCM; 250 or 500 mg/kg, b.w. ig, 7 days/week in 5ml/kg, b.w corn oil.

Examination :

*gpt* / Spi- assay in the liver

Immunohistochemical analysis of cell proliferating activity in the liver

Figure 3. Protocol of combination treatment study of DCP and DCM in *gpt* delta rats

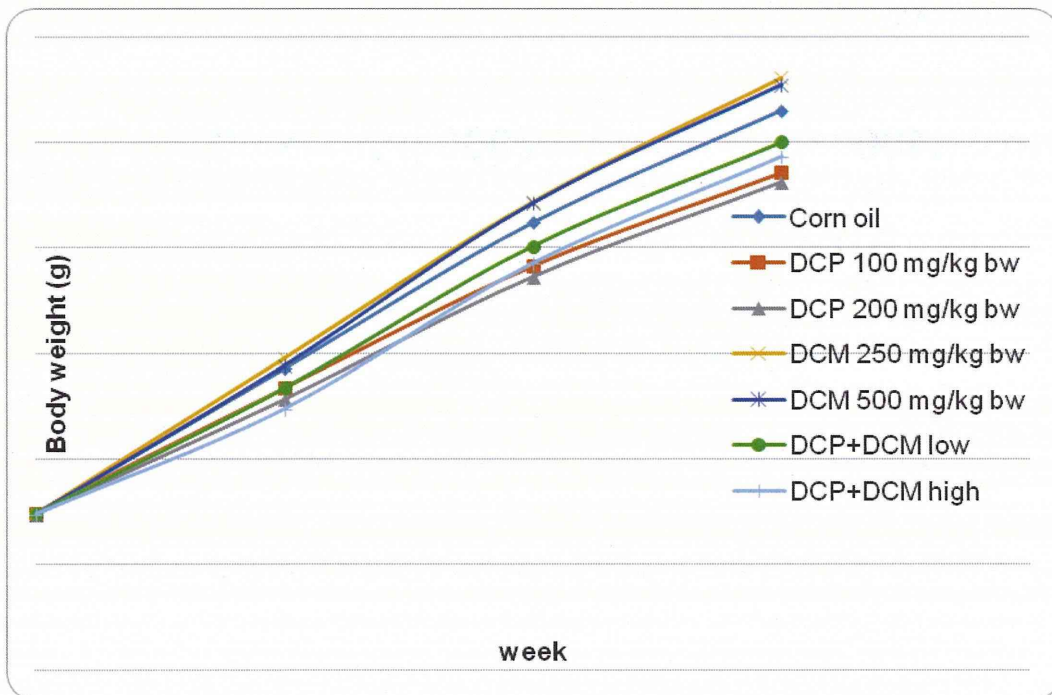


Figure 4. Body weight curves of *gpt* delta rats treated with DCP, DCM and their combination

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

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

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<sup>1)</sup> 金子麗奈<sup>1)</sup> 萩原秀紀<sup>2)</sup> 新井貴博<sup>3)</sup> 荒木亮子<sup>3)</sup> 雑賀公美子<sup>4)</sup>

1) (独)労働者健康福祉機構 関東労災病院

2) (独)労働者健康福祉機構 関西労災病院

3) (独)労働者健康福祉機構 医療企画部

4) 国立がんセンター がん予防・検診研究センター検診研究部

研究要旨

労災病院の入院患者病職歴データベースを活用して、胆管癌と職歴との関係や、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。

A. 研究目的

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

Resister: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。

B. 研究方法

1. 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。

2. 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年間に年度単位で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。

3. 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。
4. 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。
5. 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。
6. 有機溶剤への曝露の推定に関しては昨年度の報告<sup>1)</sup>と同様に、化学物質排出移動量届出制度 (Pollutant Release and Transfer Register: 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<sup>1)</sup>。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。
7. 胆管癌の発症リスク<sup>2-9)</sup>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、BI400 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。

8. 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。

## C. 結果

### 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

1. 全期間及び時期別の平均年齢 (±標準偏差) [表 1]

1) 男性 70±10 歳 (n=3390)、女性 72±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 [表 2]
  - 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た。
3. 若年性 (50 歳未満) と非若年性 (50 歳以上) の比率 [表 2]
  - 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 [表 3]

#### (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 [表 4]

#### (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% 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 [表 5~8]

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 [表 9]

(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 二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 二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別比率が高く、分類不能の職業で低かった。X 二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 [表 11]

- 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 [表 12]

- 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 [表 12]

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 [表 13]

- 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 [表 14]

- 1) 喫煙では Brinkman Index (以下 BI) の多寡との関係をみたが、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、女性の場合には有意であった ( $p<0.001$ )。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 [表 15-1, 表 15-2]
  - 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 型ウイルス性慢性肝炎 (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 [表 16]

- 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 [表 16]
- 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で、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 [表 16]

- 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